Organic Chemistry 1

040813F
Harutoki SHIMURA

August 20, 2003

Contents

1 構造・前提知識 **3**
- 1.1 軌道と結合 . . . 3
- 1.2 Lewis 構造式 . . . 3
  - 1.2.1 形式電荷 (formal charge) . . . 3
  - 1.2.2 共鳴構造式 . . . 4
- 1.3 アルカン . . . 6
  - 1.3.1 メタン . . . 6
  - 1.3.2 エタン . . . 6
  - 1.3.3 プロパン . . . 9
  - 1.3.4 ブタン . . . 9
  - 1.3.5 環状アルカン . . . 9
- 1.4 アルケンとアルキン . . . 10
  - 1.4.1 エチレン (エテン) . . . 10
  - 1.4.2 アルケンの相対的安定性 . . . 11
- 1.5 アルキン . . . 12
  - 1.5.1 アルキンの相対的安定性 . . . 12
  - 1.5.2 酸性度 . . . 13
- 1.6 立体化学 . . . 13
  - 1.6.1 キラリティー . . . 13
  - 1.6.2 R と S . . . 14
  - 1.6.3 不斉炭素がないのに立体異性がある例 . . . 15
  - 1.6.4 Fischer 投影式 . . . 15
- 1.7 環状化合物 . . . 16
  - 1.7.1 シクロプロパン . . . 16
  - 1.7.2 シクロペンタン . . . 17
  - 1.7.3 シクロヘキサン . . . 17
  - 1.7.4 環構造の安定性 . . . 18
- 1.8 酸と置換基 . . . 18
  - 1.8.1 preference . . . 18
  - 1.8.2 誘起効果 . . . 20
  - 1.8.3 共鳴効果 ~ 供与と吸引 . . . 20
  - 1.8.4 オルト効果 . . . 23
  - 1.8.5 置換基効果の定量化 . . . 24
  - 1.8.6 HSAB . . . 25

2 反応 **26**
- 2.1 置換反応 (substitution) . . . 26
  - 2.1.1 置換反応と酸・塩基 . . . 26
  - 2.1.2 求核置換反応の種類 . . . 27
  - 2.1.3 S_N1 反応 . . . 27
  - 2.1.4 S_N2 反応 . . . 30
  - 2.1.5 求核置換反応の反応性と因子 . . . 32
- 2.2 脱離反応 . . . 37
  - 2.2.1 一分子脱離反応 (E1 反応) . . . 37

2.2.2 二分子脱離反応 (E2 反応) 38
2.3 付加反応 38
2.3.1 アルケンへの付加 39
2.3.2 アルキンへの付加 45
2.4 共役系 46
2.4.1 共役系とは? 46
2.4.2 共役化合物の反応性 46
2.5 芳香族の反応 51
2.5.1 芳香族求電子置換反応 51
2.5.2 配向基と安定性・反応性 54
2.5.3 芳香族求核置換反応 56
2.5.4 ピリジンとピロール 57
2.6 ケトン・アルデヒドの反応 58
2.6.1 総論 58
2.6.2 Grignard 反応 58
2.6.3 カルボニルまわりの酸化反応 59
2.6.4 カルボニルまわりの還元反応 61
2.6.5 Wittig 反応 64
2.6.6 アセタール化反応 65
2.6.7 アルドール反応 66
2.6.8 Michael 反応 69
2.6.9 Reformatsky 反応 70
2.6.10 Perkin 反応 71
2.6.11 Knoevenagel 反応 71
2.6.12 マロン酸エステル合成 72
2.6.13 Robinson 環化 73
2.6.14 エノラート等価体 73
2.7 カルボン酸誘導体の反応 75
2.7.1 概要 75
2.7.2 加水分解 75
2.7.3 エステル化・アミド化反応 76
2.7.4 有機金属試薬との反応 77
2.7.5 還元 77
2.7.6 Claisen 縮合 78
2.8 カルベン 79
2.8.1 カルベンの生成 80
2.8.2 カルベノイド 80
2.8.3 カルベン、カルベノイドの反応 81
2.9 有機金属化学 81
2.9.1 有機金属化合物とは 81
2.9.2 有機典型金属化合物 81

A 授業の進行と補遺 **84**
A.1 有機化学 III との対応について 84

B 欲しいものと反応名 (fixme) **85**

Chapter 1

構造・前提知識

1.1 軌道と結合

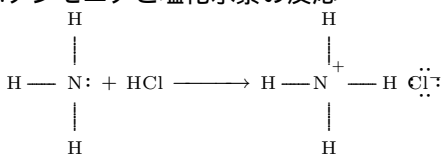
1.2 Lewis 構造式

Lewis 構造式のかき方

1. 分子の持つ価電子を数えて合計する。
2. 1 結合あたり、2 電子を使ってかく。
3. 残りの価電子を、各原子が希ガス構造を取るように配置する。

例 1:水

例 2:アンモニアと塩化水素の反応



1.2.1 形式電荷 (formal charge)

共有結合を作っている電子対が、二つの原子に均等に配分されているとして計算した電荷。

$$\text{形式電荷} \overset{def.}{=} (\text{中性の原子の価電子数}) - \left\{ (\text{ローンペアの価電子数}) + \left(\frac{\text{結合電子数}}{2} \right) \right\}$$

※ いくつかの例を示す。図は上を参照のこと。

例 1:アンモニアの N

$$(\text{形式電荷}) = 5 - \left\{ 2 + \frac{6}{2} \right\} = 0$$

例 2:アンモニアの H

$$(\text{形式電荷}) = 2 - \left\{ 0 - \frac{2}{2} \right\} = 1$$

例 3:アンモニウムイオンの N

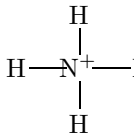
$$(\text{形式電荷}) = 5 - \left\{0 + \frac{8}{2}\right\} = 1$$

※ 計算結果ではこうなっているが、実際には正電荷は水素原子上に分布している。これは電気陰性度を考えれば明らかなことである。このように、形式電荷を原子が本当に持っていると信じ込んではならない。

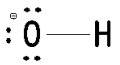
Cl^-

$$(\text{形式電荷}) = 7 - \left\{8 + \frac{0}{2}\right\} = -1$$

次に、電子の移動を考えた反応式を記述してみよう。



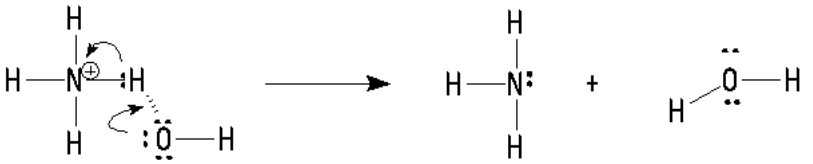
$Cl^- + Na^+OH^- \rightarrow Na^+Cl^- + NH_3 + H_2O$



水酸化物イオン:不対電子をもつラジカル。この O の形式電荷は、

$$(\text{形式電荷}) = 6 - \left\{6 + \frac{2}{2}\right\} = -1$$

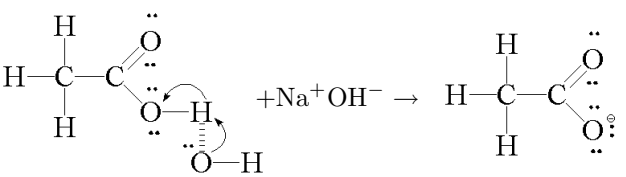
上の反応では、OH^- の O が NH_4^+(先ほども書いたが、形式電荷が − でも、実際は正電荷を帯びている!) の H を攻撃して NH_3 とし、自らは H_2O となる。Lewis 式で書くとこんな感じ。



曲がった矢印 (矢が二等辺三角形のもの) は、二つの電子が新しい結合に使われることを意味している。この NH_4^+ での電子移動のように、価標があるところはあえて電子を書かなくても、これからは矢印だけで電子の移動を表してよい。
ちなみに、曲がった矢印の矢が直角三角形だと一つだけ電子が移動することを意味している。

1.2.2 共鳴構造式

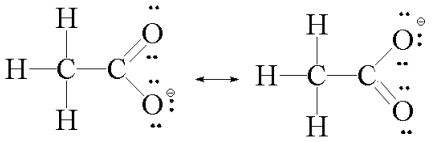
ひとつの分子に対して複数の Lewis 構造式[1]がかけることがある。例えば、



$+Na^+OH^- \rightarrow$

のようにして生成した酢酸イオンは、

[1] ここでいうのは極限構造式。つまり、電子が完全に寄った状態でなければならない。δ^-,δ^+ などを極限構造式の中に書いてはダメ。

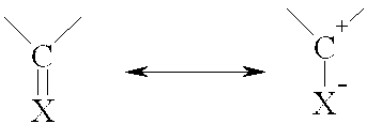


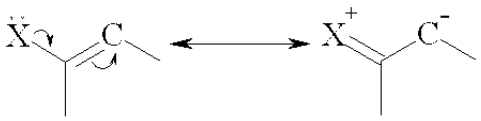
のように共鳴している。
共鳴は $\longleftrightarrow$, 化学平衡は $\rightleftharpoons$ であることに注意。

共鳴のルール

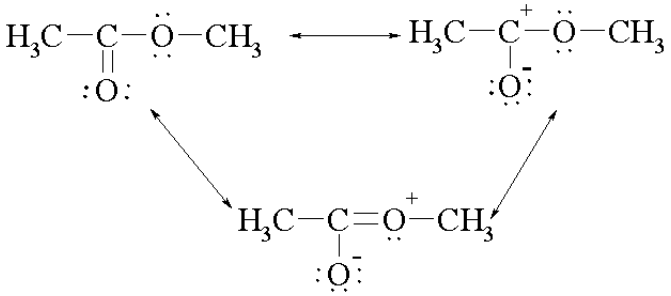
1. 原子は動かない (今まで結合がなかったところに生成したりするのも ×)。
2. C,N,O のまわりは 最大で 8 電子。特に O,N は 8 電子を厳守!
3. π 電子・非共有電子対が関与している場合がほとんど (重要なパターンは後述する二つ)。
4. 電子は 2 個単位 で動かし、全体の電荷は一定。

共鳴で重要なファクターは「非共有電子対と π 電子」。重要なパターンは、

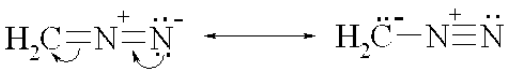




のように、陰性基 (ローンペアを持つ) と C の間のやりとり型と、「π+ローンペア」型。この二つをあわせると、

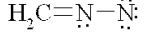


のようなものも考えることができるね。O のまわりにしっかりとオクテット則が適用されているのを確かめてみよう。これに対して、右上の C^+ は空軌道を一つもち、最外殻に電子は 6 つになっている。このように、O,N 以外は必ずしもオクテットとはいかない。
さて、もう少し練習。
ジアゾメタンは、



のように共鳴する[2]。
ありがちな誤答例としては、

---

[2] 
のような極限構造式が不可能なわけではないが、あまりエネルギー的に安定ではない。

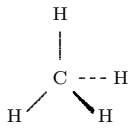
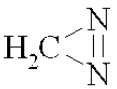
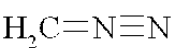


Figure 1.1: メタン分子



: 原子が移動している、  : ボンドオーダー超過のようなものがある。注意。

1.3 アルカン

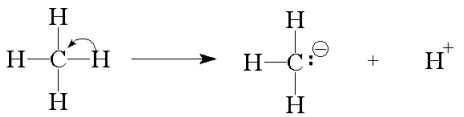
1.3.1 メタン

実際立体的には Figure1.1 のような四面体構造で、$C-H$ のなす角は $109.5°$

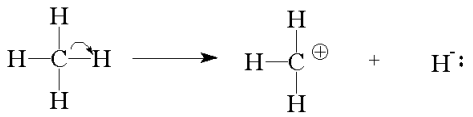
メタンとそのラジカル類

sp^3 とかの話は少しあとにして、まずは Lewis 構造式を書いてみよう。

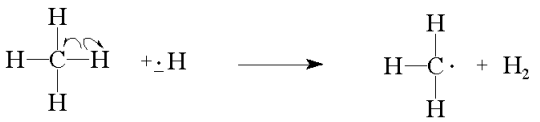
メチルアニオン



メチルカチオン



メチルラジカル



1.3.2 エタン

CH_3-CH_3 のメチル基間の結合は、sp^3 混成軌道同士の σ 結合[3]。この結合は、室温で容易に回転することができる[4]。すると、ポテンシャルが最大になる回転角と最小になる回転角が存在する。すなわち、ねじれ型 (Figure1.2) と重なり型 (Figure1.3) である。以下、この位置関係とエネルギーについて議論してみよう。

[3] メタンの水素がひとつ置換されたと考えれば当然である。
[4] あとで示す。

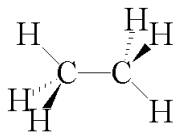


Figure 1.2: **ねじれ型エタン** (staggered ethane)(**安定**)

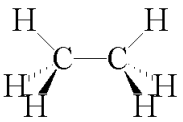


Figure 1.3: **重なり型エタン** (eclipsed ethane)(**不安定**)

Newman 投影式

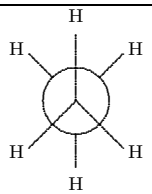
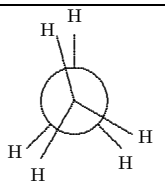
分子の一方の端にある H が、他の端に対してとる位置関係=配座 (立体配座)
これを表すための便利な方法が Newman 投影式である。

Newman 投影式の書き方

ひとつの結合を軸方向から眺め、奥の炭素を○ で表す。奥の炭素に結合する原子は、その○ に結合させて書く。
結合が全く重なって見える場合 (水素同士のなす角=二面角[a]が 0°) は、少しだけずらして書く。

[a]つまり、結合のねじれ具合を表す。

具体的に書いてみればすぐに分かる。

名称	Staggered ethane	Eclipsed ethane
Newman 投影式		
二面角	60°	0°
エネルギー	極小	極大

エネルギーは具体的には Figure1.4 のようになる。つまり、回転に必要なエネルギーは最大でも 12kJ/*mol* ということ。室温でもこの程度のエネルギーを分子が受け取って遷移状態になるのは容易である。よって楽に回転できることが分かった。

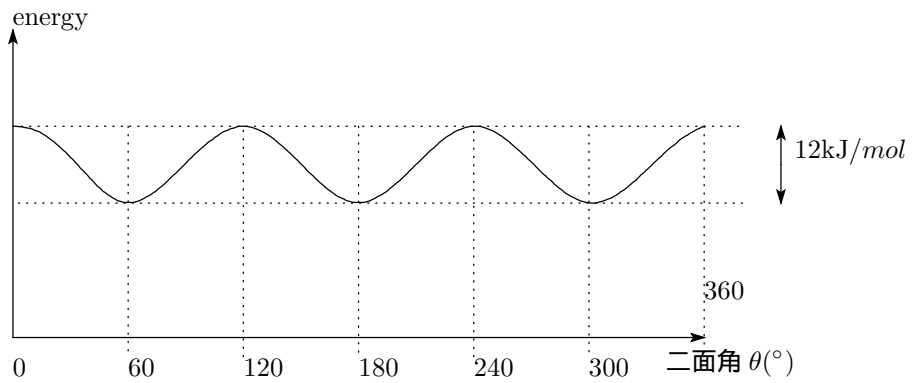


Figure 1.4: エタンの二面角とエネルギー状態

酸化度

話変わって、

$$2C_2H_6+7O_2 \longrightarrow 4CO_2+6H_2O+\Delta+h\nu$$

のような酸化反応を考える。ま、エタンは話の種に使っているだけなんだけどね。一般的には「酸化の度合い」は「酸化数」で表しているが、有機化学では「酸化度」を使う (それぞれの炭素原子について考える)。

炭素の酸化度

C − H	-1
C − C	0
C − X	1 [a]

[a] X:電気陰性度が C より大きいヘテロ原子。N, カルコゲン, ハロゲン etc.

例)

$$\underset{-4}{2CH_4} \longrightarrow \underset{-3}{H_3C-CH_3}+H_2$$

この場合、炭素は酸化されたことになる。

例)

$$\underset{-4}{CH_4} \longrightarrow \underset{-2}{CH_3} \longrightarrow H-\underset{0}{\overset{\overset{O}{\|}}{C}}-H \longrightarrow H-\underset{+2}{\overset{\overset{O}{\|}}{C}}-OH$$

ちなみに、炭素の酸化度は -4 ~ $+4$ の値をとる[5]。

[5] 例えば $\underset{+4}{O=C=O}$ である。

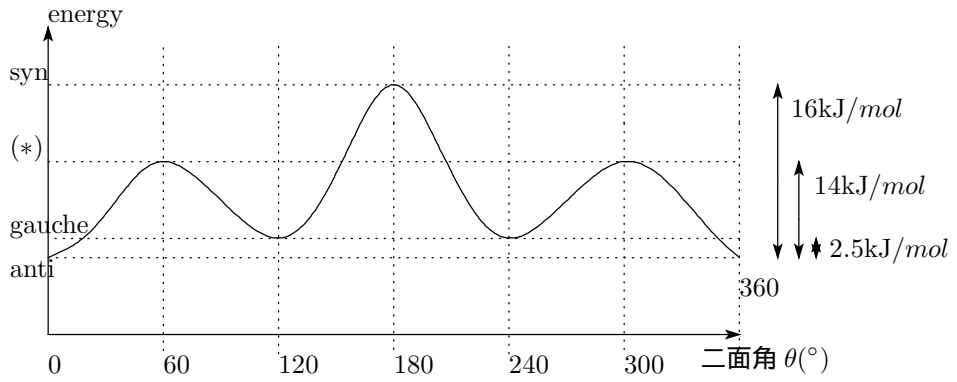


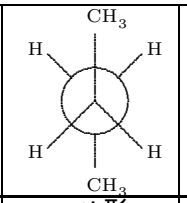
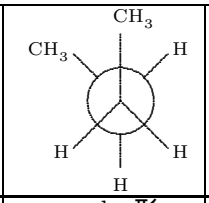
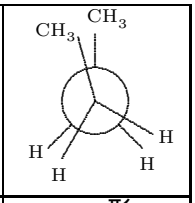
Figure 1.5: ブタンの二面角とエネルギー

1.3.3 プロパン

とりあえず省略。
二面角とエネルギーの関係図の形は、エタンと大して変わらない (CH_3 同士の相互作用がなければグラフの形は変わらない。エネルギーの値は変わる)。

1.3.4 ブタン

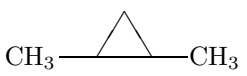
立体配座でエネルギー的に特徴的なものは、次の 3 種類。

			
呼称	anti 形	gauche 形	syn 形
エネルギー	最小	中	最大

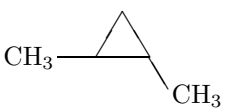
二面角とエネルギーは Figure1.5 のようになっている[6]。

1.3.5 環状アルカン

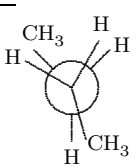
シクロプロパン (cyclopropane) をジメチル化してできる化合物には次のように二つある。



$cis-1,2-$dimethylcyclopropane



$trans-1,2-$dimethylcyclopropane

[6]図中 (∗) となっているところは、 

この違いは、立体配座のように回転させれば一致するというものではない。このような違いを「立体配置」という[7]。

1.4 アルケンとアルキン

1.4.1 エチレン (エテン)

有機化合物の大まかな命名法に関しては、高校用教材 (公開中) の方を参照のこと。

置換基と Cahn-Ingold-Prelog の順位則

cis-trans-異性体の命名法でうまくいかない場合がある。エチレンの置換体で H がひとつしかない場合など、*cis*-とも *trans*-とも言い難いからである。そこで、Cahn-Ingold-Prelog の順位則を使う。

Cahn-Ingold-Prelog の順位則

- 炭素の二重結合の左右の置換基にそれぞれ「優先順位」をつける。
- 優先順位は次のようにつける。
  1. 原子番号の大きいものが優先。
  2. 同位体内では質量数の大きいものが優先。
  3. 優先順位が決められるまで先を比べる。
  4. 単結合より二重結合、二重結合より三重結合を優先する[a]。
- その優先順位が
  - *cis*-型になっていれば (Z)[b]-を、
  - *trans*-型になっていれば (E)[c]-を

  つける。

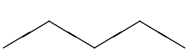
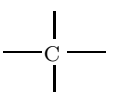
[a] n 重結合は、その元素が n 個ついていると考えるとよい。
たとえば、CH=O と CH_2O だったら、前者... C についているのは HOO, 後者... C についているのは HHO ということになる。よって前者が優先。
[b] zusammen の略
[c] entgegen の略

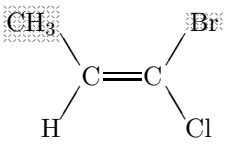
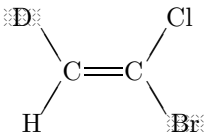
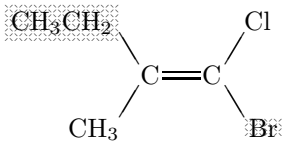
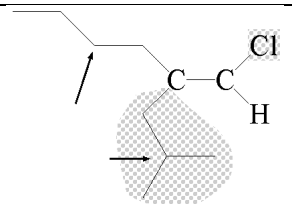
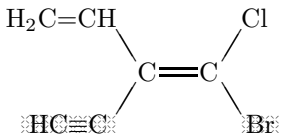
以下、例を示す。網掛けしたものが優先順位が高い。

[7] 配座と配置も合わせて、異性体の復習もしておこう。

異性体 { 構造異性体 / 立体異性体 { 配座異性体　結合の回転により相互変換可能 (conformation) / 配置異性体　結合の回転による総合変換は不可能 (configuration) }

構造異性体の例)

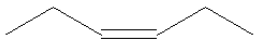
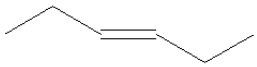
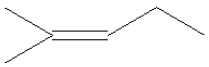
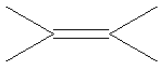
化合物名称	 *n*-pentane	 neopentane	備考
融点	低	高	neopentane の方が、結晶が密に詰まっているので壊すエネルギーが多く必要。
沸点	高	低	*n*-の方が長い分、電荷が大きく分離するので、電気双極子モーメント・誘起双極子モーメントの影響が大きく出る → ファンデルワールス力が強くはたらく。

例[8]		名称
1		(Z)-1-bromo-1-chloro-1-propene
2		(E)- ~
3-1		(E)-1-bromo-1-chloro-2-methyl-1-butene
3-2		(E)- ~ [9]
4		(Z)-1-bromo-1-chloro-2-vinyl-1-butadien-3-yne

1.4.2　アルケンの相対的安定性

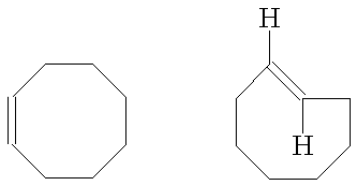
$C + H_2 \longrightarrow$ 炭化水素 $+ \Delta H_f^\circ$
グラファイト

で、H_f° が小さい (負の方向に大きい) ほど、安定した炭化水素であることは言うまでもない。
C_6H_{12} の異性体について、その形と安定度を調べてみると次のようになる。

異性体	名称	軌道の間の結合数			H_f°(kJ/mol)
		sp^2-sp^2	sp^2-sp^3	sp^3-sp^3	
	1-hexene	1	1	3	-41.8
	(Z)-3-hexene	1	2	2	-46.9
	(E)-3-hexene	1	2	2	-50.6[10]
	2-methyl-2-pentene	1	3	1	-66.9
	2,3-dimethyl-2-butene	1	4	0	-69.5

cis-より *trans*-が安定なのは周知のことだろうが、他の安定性の違いはどのように説明したらいいだろうか。結局は次のことが理由である。
sp, sp^2, sp^3 各混成軌道は、当然のことながら s 軌道と p 軌道の混成軌道である。だが、s 軌道は p 軌道よりも原子核に近い分、エネルギーが低く安定している。つまり、s 軌道の性質をより強くもつ sp^2 軌道は sp^3 軌道よりもエネルギーが低く、安定しているわけである。
上の場合には二重結合が端にあるよりも中央にある方が、また二重結合の炭素により多く炭素が結合している方が、sp^2 軌道による結合が増えるため安定することになる。

環状アルカンにも *cis-trans*-異性が存在する化合物がある。
ex.)



cis-cyclooxtene　*trans*-cyclooxtene

1.5　アルキン

アルキンの三重結合は、sp 混成軌道と π 結合ふたつからなる直線構造。まあ、いいよね。

1.5.1　アルキンの相対的安定性

ethane	-84.1	ethylene	+52.3	acethylene	228.0
propane	-105.0	propylene	+20.0	propene	187.0
		trans-2-butene	-12.0		

このように、鎖が長いほど安定で、単結合 → 三重結合 になるに従って高エネルギーになる。

1.5.2　酸性度

酸性度は H の放出しやすさである。

$$\mathrm{methane(sp^3)} \ll \mathrm{ethylene(sp^2)} \ll \mathrm{acethylene(sp)}$$

これは、結合を構成する軌道のためである。

炭化水素	ethane	$\ll 10^{10\sim12}$	ethylene	$\ll 10^{18\sim20}$	acethylene
s 性	$\frac{1}{4}$		$\frac{1}{3}$		$\frac{1}{2}$

なぜ、酸性度が違うのだろうか。イオンになったときの非共有電子対を考えると、

$(CH_2\text{-}CH_3)^-$　sp^3 に 2 つ
$(CH{=}CH_2)^-$　sp^2 に 2 つ
$(C{\equiv}CH)^-$　sp に 2 つ

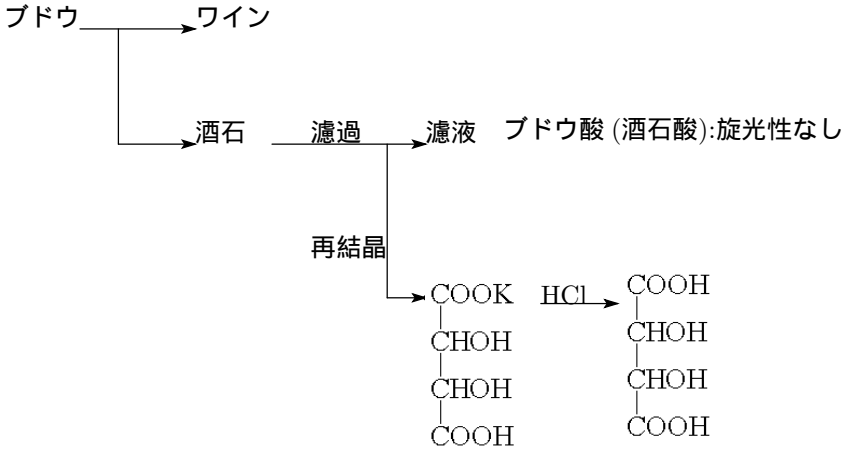
となる。つまり、s 性の高い (s は p よりエネルギーが低いよね) 軌道に電子が入っている $(C \equiv CH)^-$ が一番安定している。つまり、イオンの方が安定しているということ。つまり酸性度が高いということだ。

1.6　立体化学

1.6.1　キラリティー

周囲に 4 つの相異なる原子 (団) がつく炭素は chiral(不斉) で、鏡像異性体 (光学異性体) をもつ。鏡像異性体同士での物性は同じで、旋光性だけが違う。

例:酒石酸　ブドウからワインを作るときのことを考える。



再結晶した酒石酸は 右 旋性をもつ[11]。ブドウ酸には旋光性がなかったが、これは右旋性 : 左旋性 $= 1 : 1$ の半面像結晶 (=ラセミ体) となっている。

右旋性を持つものを $(+)$ で、左旋性を $(-)$ で表す。

ちなみに、酒石酸の場合は 28 ℃以上で結晶化した場合はラセミ体、それ以下で結晶化した場合は旋光性によって別々の結晶が生じる。

さて、不斉炭素のまわりにどのようにして原子 (団) がついているかということを表すための記号がないと、立体的な構造を把握しにくい。次にその表し方を学ぶ。

[11] $(+)-(R,R)-$ 酒石酸

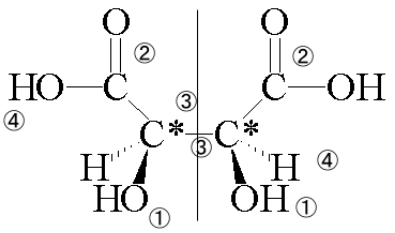


Figure 1.6: *meso*−(R,S) 酒石酸

1.6.2 R と S

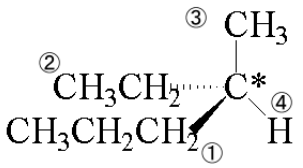
さてさて、以前 (Z と E の決め方のとき) に原子団に「優先順位」をつけるやり方を学んだ。不斉炭素の周囲の原子団に、そのときのやり方で順位をつける。

炭素の後方に優先順位 4 番目の原子団を見る方向で眺めたとき、

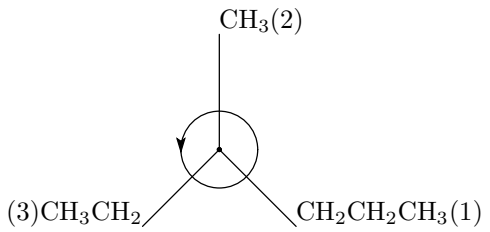
番号が　右回りに並んでいれば R
　　左回りならば S

と決める。

ちなみに、R,S は Right / Sinister の略。



を左上方から見ると、



よって、この場合は S となる。

不斉炭素が複数ある場合は、それぞれの組み合わせが鏡像異性体となるのでより複雑なことになる。不斉炭素が 2 つなら (R,R),(R,S),(S,R),(S,S) ということになる。
先ほどの酒石酸のように左右対称である場合は (R,S) の組み合わせと (S,R) の組み合わせは同じことになるので、*meso*−(R,S) とかく (Figure(1.6) 参照)。

このように不斉炭素があっても分子内に 対称面 をもつ化合物は、旋光性を持たない。[12]
meso− 体やラセミ体は、(+)-体や (−)-体と密度・溶解度・融点などの物性が違う。
鏡像体をエナンチオマー、鏡像以外の立体異性体をジアステレオマーという。整理すると (Figure1.7) のようになる。

[12] 不斉炭素がなければ、たとえ対称面があってもメソ体とはいわないことに注意!!

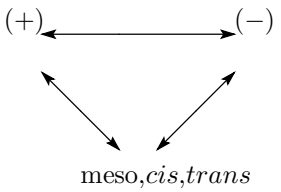


Figure 1.7: エナンチオマーとジアステレオマー

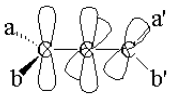


Figure 1.8: アレン (二重結合が二つ繋がっている)

1.6.3 不斉炭素がないのに立体異性がある例

例 1 真ん中の sp 混成軌道の π 結合の面が垂直であるため、両側の炭素に結合している原子団が全体として錐状になる。(Figure1.8) 参照。

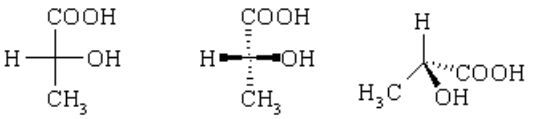
例 2 (Figure1.9) の間の C−C 結合は回転可能だが、ここに大きな置換基を導入した (Figure1.10) のような物質は回転できない。→ ある角度[13]で固定。よって立体異性が生じる。

例 3 6 つ以上ベンゼン環が繋がったとき螺旋状になる。(Figure1.11) 参照。

1.6.4 Fischer 投影式

立体異性体の表示法のひとつ。理解しやすく便利である。
規則は以下の通り。

- 不斉炭素を、「十字の交点」でかく。
- 横線は紙面のこちらへ。
- 縦線は紙面の向こう側へ。



上の三つは同じものを表す。
Fischer 投影式の特徴としては次のようなものがある。

1. 180 度回転しても同じ。
2. 90 度回転するとエナンチオマー。
3. 裏返してもエナンチオマー。

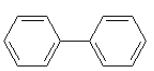


Figure 1.9: ビフェニル:これは回転可能

[13] この場合は $-\mathrm{COOH}$ と $-\mathrm{NO_2}$ が水素結合するあたりで固定。

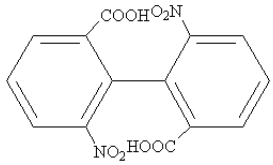


Figure 1.10: ビフェニル誘導体:これは回転不可能

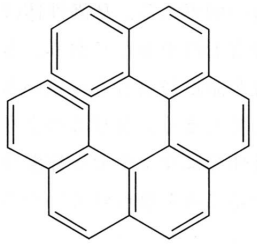
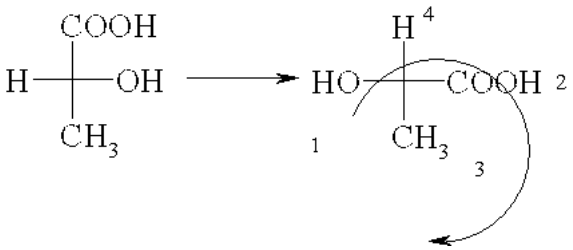


Figure 1.11: hexahelicene

4. 1 つの置換基を固定し、他の 3 つを時計回りに回しても立体配置は不変。
5. S,R の決定法は、上か下に最も順位が下の置換基を持ってきて (上の回し方で回してくる)、残りの 3 つの順番が時計回り (R) か反時計回りか (S) で決定する。

さっきの分子の場合は、



のようにして、H を上に持ってきて考えると R だと分かるわけ。

1.7 環状化合物

主に、sp^3 混成軌道による結合である。この結合角は何のひずみもなければ $109.5°$。

1.7.1 シクロプロパン

正三角形で書くが、だからといって (Figure1.12) のように $60°$ の結合をしているわけではない。 正しくは (Figure1.13) のようになる。この結合は半端な角度 (多少のひずみがかかっている) なので、σ 性も、π 性ももつ。

Figure 1.12: 電子軌道が 60 ° ってわけじゃない

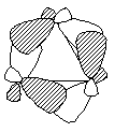


Figure 1.13: 結合角 104° :シクロプロパン

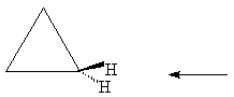


Figure 1.14: シクロプロパン:こう見よ

このときの Newman 投影式は (Figure1.14) のように見たとき、 (Figure1.15) のようになる。これは重なり型で、ねじれひずみと結合角によるひずみの両方のポテンシャルエネルギーを持っている。

1.7.2 シクロペンタン

(Figure1.16) を見ると、正方形の分子の形だと H が重なりエネルギー的に不安定になる。図の下側の形が安定形。

1.7.3 シクロヘキサン

シクロヘキサンは平面六角形の端を持って持ち上げた (Figure1.17) のようなかたちが一番安定している。
これに結合する腕は
(Figure1.18) のようになるが、このうち細線方向を equatorial 結合、太線方向を axial 結合という。
シクロヘキサンは、いす形から (ひずみながら) 別のいす形へと環反転することができる。(Figure1.19) 参照。二次元の式だけ見ていると分からないが、メチルシクロヘキサンにはジアステレオマーが存在する (table1.1) 参照。この場合は、右の equatorial(95%) の方がエネルギー的に安定である ($-\Delta G = 7.28\mathrm{kJ/mol}$)。

> 置換基を導入した場合 equatorial の方が安定なのはなぜだろうか。
> Newman 投影式を書いて考えてみる。(表 1.1) から分かるように、炭素同士が離れている anti 型になっているからである。

> axial 型 →gauche 型 →CH-CH_3 の相互作用が強いため不安定。
> equatorial 型 →anti 型 →CH-CH_3 の相互作用が弱いため安定。

さて、先ほどの $-\Delta G$ は置換基がかさばるほど大きくなる[14]。(Table1.2) 参照。

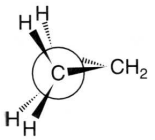


Figure 1.15: 重なり型とねじれひずみ

[14] 置換基が大きくなれば両者の安定度の差はどんどん拡大していく。

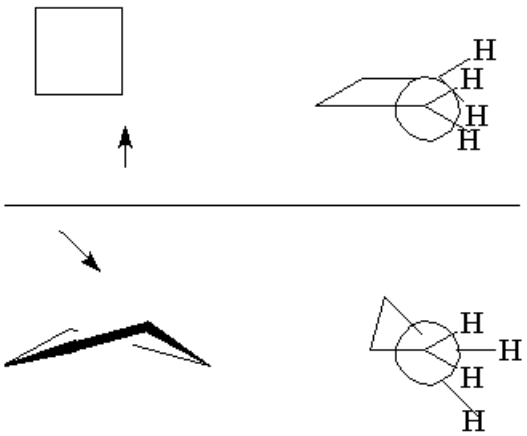


Figure 1.16: シクロペンタンの分子形

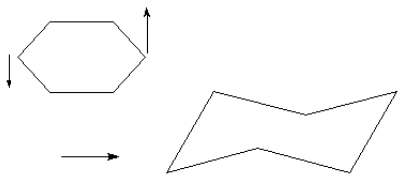


Figure 1.17: シクロヘキサンのいす形配座

1.7.4 環構造の安定性

シクロヘキサンは環にゆがみがないので最も安定している。安定度は
シクロプロパン $<$ シクロブタン $<$ シクロペンタン $\approx$ シクロヘプタン $<$ シクロヘキサン[15]

1.8 酸と置換基

1.8.1 preference

重要なのは、H^+ が出ていったあとの残りがどれだけ安定化できるかである。
残りが安定しているということは、H^+ が電離している状態が安定ということだから、
$HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$
で平衡は右に偏る→ K_a 大、$pK_a = -\log K_a$ 小ということになるわけ。
注目すべきは、

- 電気陰性度

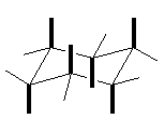


Figure 1.18: シクロヘキサンの結合:axial と equatorial

[15] 10 以上の炭素数になると、環の形が複雑になって話がややこしい。

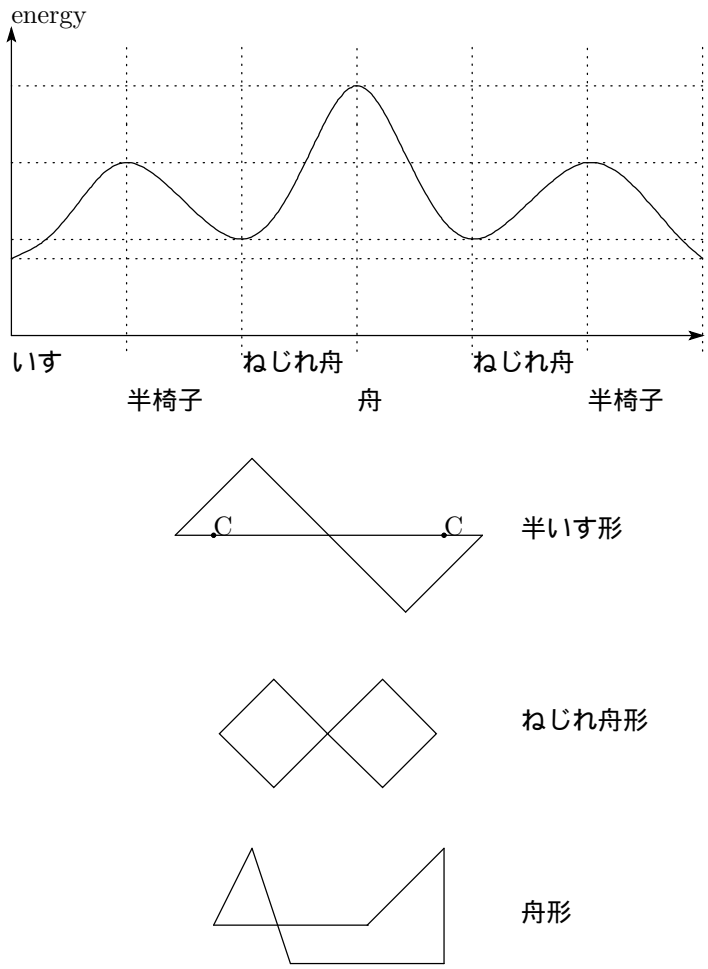
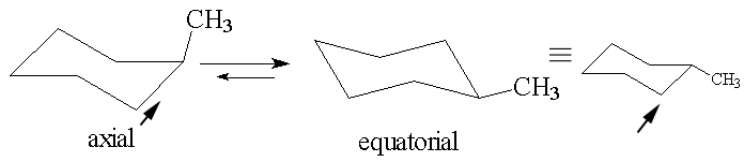


Figure 1.19: 環反転と遷移状態

Table 1.1: メチルシクロヘキサンのジアステレオマーと安定性



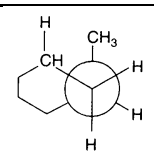
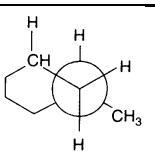
Newman 投影式		
結合	axial	equatorial
型	gauche	anti
説明	炭素の相互作用で不安定	相互作用が弱く安定

Table 1.2: シクロヘキサンの置換基 R と $-\Delta G$

R	$-\Delta G$(kJ/mol)	K($25°C$
CH_3	7.28	19.5
CH_3CH_2	7.49	21.2
$CH_3CH_2CH_2$	9.25	43.4
$(CH_3)_2CH$	10.92	86.0
$(CH_3)_3C$	230.1	11.96

- 電子の存在エリアの広さ
- 共鳴による安定化
- 距離

であろう。
ごくごく簡単な例でいうとこんな感じである。CH_3OH と、CH_3SH の酸性を比べる。つまり、CH_3O^- と CH_3S^- を比べるわけだ。

- 電気陰性度... **O** の方が小さくて安定。
- 電子の存在エリア... **S** の方が広くて安定。存在エリアが広くなると、当然距離が大きくなるせいで結合エネルギーは弱まる (soft な結合になる:HSAB) が、存在エリアが広くなることによる得の方が大きい。

電気陰性度と電子の存在エリアを総合して考えると、この場合は後者が勝り、CH_3SH の方が、実際に酸としては強い[16]。
次項以降、この考え方でいろいろなカルボン酸について適用し、酸の強さを考えよう。

1.8.2 誘起効果

σ 結合による効果。電気陰性度の差のある原子との σ 結合により、電気的に δ^+ or δ^- になる。$\underline{\sigma}$ 結合を通じて電荷がかたよったり移動したりすることで、反応性に影響する。
それでは、置換酢酸の pK_a を実際にみて、その値の違いを考察しよう (表 2.1)。
誘起効果では、電気陰性度の大きい基が負電荷を安定化させることが大事。アニオン内部の共鳴安定化にも注目。

1.8.3 共鳴効果 ~ 供与と吸引

ベンゼン環に置換基がつくとき、環の電子系が影響をうけ、結果的にカルボン酸の pK_a にも影響が現れる。
後述する配向基のところにも、置換基がついたときの電子の移動については書いてあるので、そちらも参考にすること。
では、置換安息香酸の pK_a に置換基がどう影響しているか、(表 1.4) を見てみよう。表を見ながら説明していく。

- まず、o-,p-に 共鳴効果が強く現れ、m-に強く現れない理由について。[17]
  - 電子供与基

[16] pK_a は CH_3OH :15 CH_3SH : 11
[17] これは、同じ組成式を持つ置換体の中で比べたときの話。

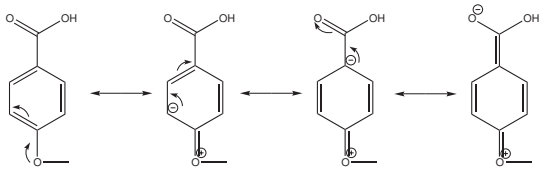
Table 1.3: 置換酢酸の pK_a 値

	X−CH_2COOH	pK_a	コメント
1	H−CH_2COOH	4.76	
2	F−CH_2COOH	2.66	最強の電気陰性度→求引
3	Br−CH_2COOH	2.86	
4	Cl−CH_2COOH	2.86	Br より電気陰性度は大きいが、広がりは小さい。
5	I−CH_2COOH	3.12	
6	$^-$OOC−CH_2COOH	5.69	共鳴はあるものの、負電荷。
7	CH_3CO−CH_2COOH	3.58	カルボニルの共鳴で求引
8	F_3C−CH_2COOH	3.07	C があるので 2 ほどではない。
9	HOOC−CH_2COOH	2.83	6 より酸性が強い。
10	NC−CH_2COOH	2.47	CN の共鳴→求引。
11	HO−CH_2COOH	3.83	
12	CH_3O−CH_2COOH	3.53	電子が広がる分 11 より安定。
13	$(CH_3)_3$N−CH_2COOH	1.83	正電荷。
14	O_2N−CH_2COOH	1.68	ニトロ基の N は正電荷。
15	CH_3−CH_2COOH	4.88	アルキル基は供与。超共役
16	CH_3CH_2−CH_2COOH	4.82	存在エリアの問題か。
17	$ClCH_2$−CH_2COOH	4.08	
18	$ClCH_2CH_2$−CH_2COOH	4.52	Cl が COO^- の負電荷を求引する強さと距離。
19	CH_2=CH−CH_2COOH	4.35	sp,sp^2 は 求引。電子エリアが広がる (密度はそれほど変わらない)。
20	C_6H_5−CH_2COOH	4.31	〃
21	Cl_2CH−COOH	1.29	複数の求引基。
22	Cl_3C−COOH	0.65	
23	F_2CH−COOH	1.24	
24	F_3C−COOH	0.23	

Table 1.4: 置換安息香酸の pK_a 値

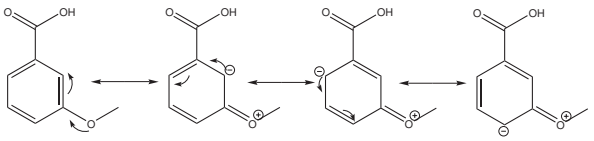
置換基 main factor	o- 共鳴+誘起+オルト効果	m- 誘起	p- 共鳴+誘起	備考
OH	2.98	4.08	4.61	O は共鳴 > 誘起
OCH_3	4.09	4.09	4.47	誘起+立体
CH_3	3.91	4.28	4.36	超共役・立体
H	4.20	4.20	4.20	基準
F	2.90(17°C)	3.85	4.04(15°C)	ハロゲンは共鳴 < 誘起、立体
Br	2.83	3.86	4.01	
Cl	2.94	3.83	3.98	
$COCH_3$	−	3.89	3.68	共鳴による求引
CN	−	3.60	3.53	
COOH	2.98	3.84	3.47	
NO_2	2.17	3.49	3.42	

＊ p-置換
メトキシ安息香酸で考える。



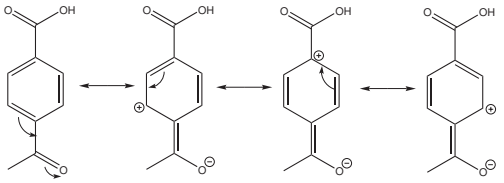
COOH と負電荷が向きあうのみならず、負電荷が COOH の中までやってきて、プロトンを引きつけるので、電離しにくく、酸性が弱くなる (共鳴効果)。
ちなみに、誘起効果も現れるので忘れないように。

＊ m-置換



負電荷と COOH はそれほど近づかないので、共鳴効果の影響は弱い。

– 電子求引基



正電荷と COOH は近づくので、いちおう H^+ は電離しやすくなるが、負電荷のときと違って COOH の中まで影響は及ばない。そのため、電子供与基のときと比べて影響は小さい。

- 次に、安息香酸と比べたとき、酸性がより強く・弱くなる理由。表で、安息香酸の pK_a は 4.20。

  – m-置換
  共鳴効果は無視してよいので、単純に置換基の電子供与性・求引性だけが問題になる。特に説明することもないが、共鳴があると求引性になる、[18] アルキル基は供与性、程度のことを復習しておく。

  – p-置換
  さて、この場合は共鳴・誘起の両方を考えなければだめ。

置換基	共鳴	誘起
OH,OCH_3	供与	求引
CH_3	供与	供与
ハロゲン	供与	求引
$COCH_3$, COOH, NO_2	求引	求引

  O については共鳴効果の方が、ハロゲンについては誘起効果の方が強く現れる (ハロゲンは 8 電子で安定化しようとするからか？)。他については、共鳴・誘起が拮抗しないので見れば分かるであろう。

- 次に o-置換体が、概して酸性が強くなっている理由。
  これは、次項の「オルト効果」を参照のこと。

[18] 共鳴があると、
のようになり、求引性。

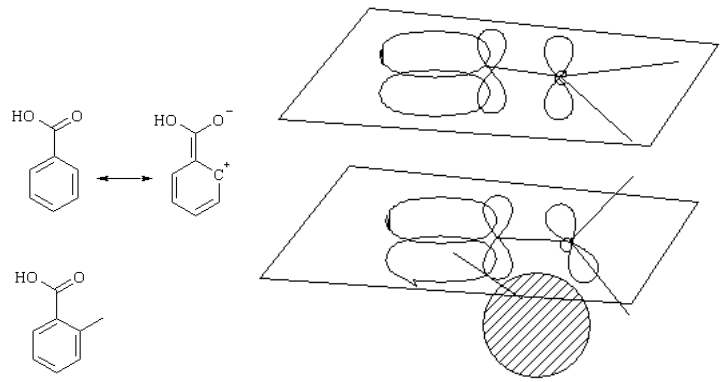
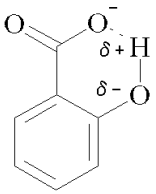


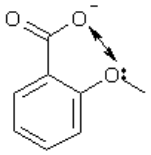
Figure 1.20: 立体障害による軌道相互作用の相違

1.8.4 オルト効果

o-置換体では、p-,m-と比べて酸性が強い。これはプロトンが脱離したあとのカルボキシル基と、置換基が相互作用することでさらに安定化するから。
例えば、サリチル酸は安息香酸より酸性が強い。



この場合水素結合でサリチル酸イオンが安定化している。実際、pK_a(o,m,p)=(2.98, 4.08, 4.61)
逆に、オルト効果が起こらない場合の例。メトキシ安息香酸は



のように内部で引きあわないどころか、むしろ静電反発さえしてしまう。よって、イオンは安定化しない。実際、pK_a(o,m,p)=(4.09, 4.09, 4.47)。

さてさて、これまでの議論で大体は納得できるが、OH ~ ハロゲンは置換基が電子供与性であるにも関わらず、酸性がかなり強い (表中の $\boxed{CH_3}$ など)。上記したオルト効果の他に、「立体障害」の影響も考えた方がいいだろう。
これは、o-位についた置換基が、ベンゼン環からの電子の流入 (共鳴効果による供与) を妨げているという説。(図 1.20) で、上の絵は一般の安息香酸のカルボキシル基炭素が、ベンゼン環の電子雲と作用している様子である。平面分子である点に注意！
もし、o-位にメチル基がついていたらどうだろう。このときは下の図のようになる。炭素の 2p 軌道が傾くせいで、ベンゼン環の電子雲との相互作用は弱くなる。すなわち、ベンゼン環による電子供与が弱くなるので、カルボキシル基の負電荷は強くならない。→酸性は強くなる (pK_a は安息香酸より小さい[19])。

[19](安息香酸, メチル安息香酸, $\overset{\text{電子雲の影響}\ 0}{\text{蟻　酸}}$)=(4.20, 3.91, 3.77)

1.8.5　置換基効果の定量化

Hammett 則

「安息香酸と、それを置換基 A で置換した化合物の pK_a の差」と、
「一般の化合物 Z の無置換体と、それを置換基 A で置換した化合物の pK_a の差」は、
Z が一定ならば、A に不依存な定数 p となる。

例えば、安息香酸の $pK_0(H)$ と p-ニトロ安息香酸の $pK_0(\text{p-NO}_2)$ の差が $\sigma(\text{p-NO}_2)$ であり、
フェノールと p-ニトロフェノールの pK_a の差がその p 倍、すなわち $p\sigma(\text{p-NO}_2)$ であったとする。このとき、
安息香酸と p-クロロ安息香酸の pK_0 の差を $\sigma(\text{p-Cl})$ とすれば、
フェノールと p-クロロフェノールの pK_a の差は $\boxed{p\sigma(\text{p-Cl})}$ となるということ。分かる?
式でかくと、

$$\sigma \cdot p = \log \frac{K}{K_0} \left(\log \frac{k}{k_0} \right) \begin{cases} \sigma & \text{置換基定数} \\ p & \text{反応定数} \\ K, K_0 & \text{平衡定数 (但し } K_0 \text{ は無置換体)} \\ k, k_0 & \text{反応速度定数} \end{cases}$$

ちなみに、K の値は酸の電離平衡のみならず、塩基やエステルの加水分解の際の平衡定数でもよい。
反応定数 p は、その化合物 **Z** が、安息香酸に比べてどれだけ置換基の影響を受けるかを表した定数ということになるね。 p はもちろん置換基に不依存。

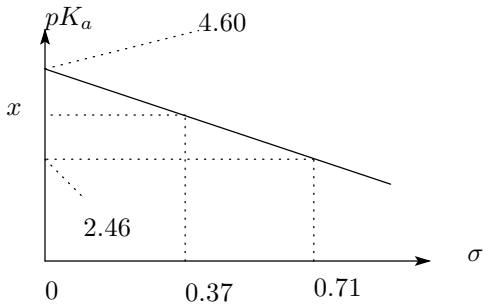
例)
安息香酸と比べて、m-ニトロ安息香酸は 0.71, m-クロロ安息香酸は 0.37 だけ pK_a が小さい。
アニリニウムの pK_a が 4.60, m-ニトロアニリニウムの pK_a が 2.46 のとき、m-クロロアニリニウムの pK_a はいくらになるか。
解)
題意より、m-ニトロ基の $\sigma = 0.71$, m-クロロ基の $\sigma = 0.37$ である。
さて、アニリニウムを m-ニトロ基で置換したときの pK_a の変化は

$$2.46 - 4.60 = -2.14 = -3 * 0.71 \quad \therefore p = -3(\text{アニリニウムの反応定数})$$

よって、m-クロロ基で置換したときの pK_a の変化は、

$$2.46 - x = -3 * 0.37 \quad \Rightarrow x = 3.5$$

となる。文章でかくとこんなに長くなるが、グラフでかけば一発。



1.8.6 HSAB

略。

Chapter 2

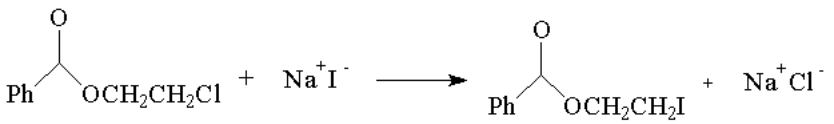
反応

以下で学ぶ反応をもとに、我々は新しい化合物を作る方法を考えなければならない。目的生成物が分かっているとき、合成法を考えることを「逆合成」という。このときのポイントは次の通りである。

1. ヘテロ原子を挟む結合は、くっつけて作る。$-\mathrm{C}-\mathrm{O}-\mathrm{C}-$ なら、$-\mathrm{C}-?$ と $?-\mathrm{O}-\mathrm{C}$ を反応させると発想する。
2. 酸化度の高いところも、くっつけて作る。
3. カルボニルの $\alpha-, \beta-$ 炭素の間でくっつけて作る。

2.1 置換反応 (substitution)

ex.)



のように置き換わる反応であるが、外からやってきて結合した基を求核剤 (Nu)、そのせいで追い出された基を脱離基 (L) という。一般式で書くと、

$$\boxed{\mathrm{R\text{-}L} + \mathrm{Nu} \rightleftharpoons \mathrm{R\text{-}Nu} + \mathrm{L}}$$

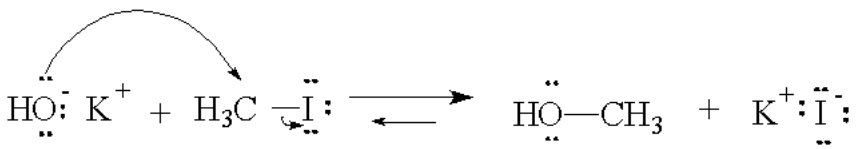
となる。上の例では I^- が求核剤、Cl が脱離基。
あとでも書くが、電気陰性度の関係で δ^+ に帯電している原子を Nu が攻撃して結合し、L が脱離している。

2.1.1 置換反応と酸・塩基

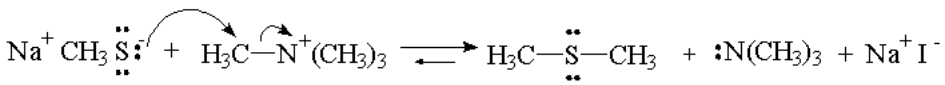
ルイス酸とルイス塩基　無機化学でやったから省略。

　置換反応において求核試薬・脱離基は すべてルイス塩基 である。この電子対が入っている HOMO と、攻撃される原子の LUMO が相互作用して出来る結合性軌道が、反応前 (に出来ていた軌道) よりも安定するなら反応が起こる... よね?
ということで、いくつか例。いずれも左の物質が求核試薬。

1.

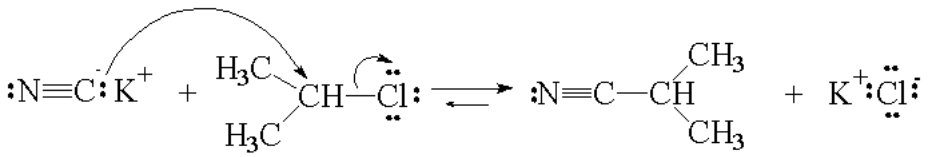


2.



※ 生成物はジメチルスルフィドとトリメチルアミン。

3.

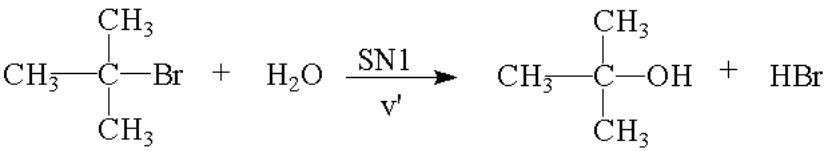


※ 生成物はイソプロピルアミド

2.1.2 求核置換反応の種類

求核置換反応は、1 次反応であるか 2 次反応 (基質と求核試薬) によって二つに分けられる。

1. 1 分子求核置換反応 (S_N1[1]反応)
   基質の濃度のみに反応速度が依存する場合 (1 次反応)。
   ex.)



$$v' = k'[(CH_3)_3CBr]$$

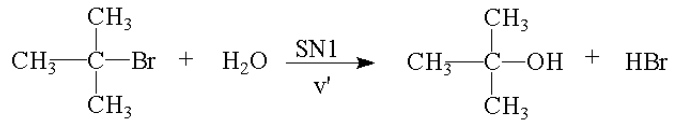
2. 2 分子求核置換反応 (S_N2 反応)
   基質と求核試薬の濃度に反応速度が依存する場合 (2 次反応)。
   ex.)

$$KOH + CH_3I \overset{S_N2,v}{\longrightarrow} CH_3{-}OH + KI$$

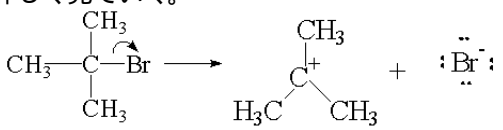
$$v = k[KOH] \times [CH_3I]$$

2.1.3 S_N1 反応

この反応では、まず脱離基がとれてアキラルなカルボカチオン (中間体) が生成する。さっきの



の反応で考えよう。
反応を詳しく見ていく。



反応 1:
のようにまずカルボカチオンを生成する。このカルボカチオンは実際は (Figure2.1) のように結合部分は sp^2 混成軌道、上下に電子不足の p 軌道[2]が延びるかたちになっている。この空軌道の上下どちらかから求核試薬が近づく。この場合はロー

[1] unimolecular N ucleophilic S ubstitution
[2] 2p 空軌道。

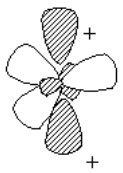


Figure 2.1: カルボカチオン形成時の炭素の原子軌道

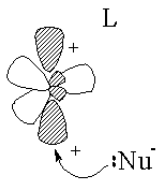
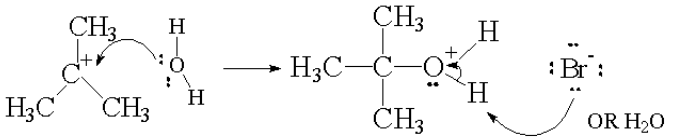


Figure 2.2: ラセミ体にならない理由

ンペアを持ってる水だよね。



反応 2:
で、付加した水から脱プロトン反応で H^+ が抜けて反応完了。
当然、上から接近したか下から接近したかで立体保持できるか否かは変わる。
では、上下それぞれから近づいた場合のエナンチオマーが等量生成するかというと (ラセミ体ができるかというと) そうでもない。これは、(Figure2.2) のように脱離基が完全に脱離してない状態だと求核試薬がそちら側から付加しにくくなるせいで、もともと脱離基がついていた側に求核試薬が付加してできた立体配置の生成物が少なくなるからだ[3]。
さて、この反応のエネルギーは (Figure2.3) のようになる。山の 1,2 が反応 1,2 に対応して、極小がカルボカチオン中間体に対応する。
※ 今回扱った反応では臭化 $t-$ ブチルが H_2O(ローンペアを持った 溶媒) と反応している。このように、溶媒が求核試薬として作用する求核置換反応を加溶媒分

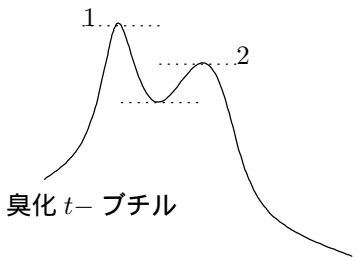


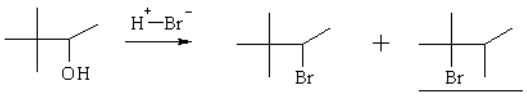
Figure 2.3: S_N1 反応のエネルギー図

[3]要するに立体反転したやつがよけいに生成するということ。
もしも、脱離基が溶媒によって強く安定化されれば (溶媒和)、脱離基が出ていった方から求核剤が付加しやすくなる。つまり、溶媒和が強いほどラセミ化は進行する。
溶媒の効果については後述。

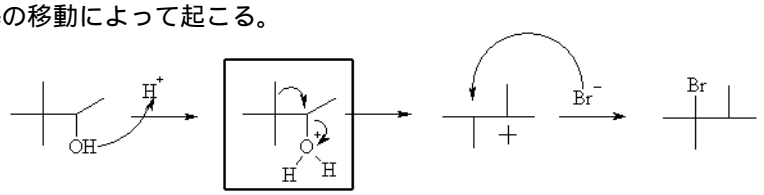
解[4]という。ローンペアを持つ溶媒といえば、H_2O, ROH, CH_3COOH とかだよね。

転位反応

Wagner-Meerwein 転位反応　S_N1 反応の過程でできたカルボカチオンが、安定性の問題から転位反応を起こすことがある。

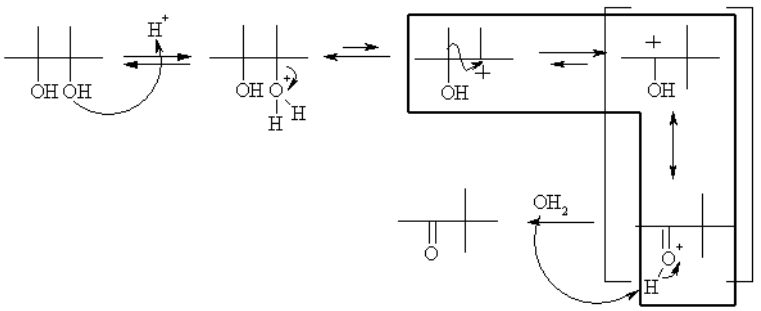


普通、左側の S_N1 反応以外予期しないだろう。右側の生成物は、下図のようなメチル基の移動によって起こる。

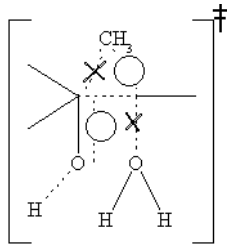


重要なのは、枠で囲ったところ。H_2O が脱離すると、本来そこに **2** 級カルボカチオンができるはず。しかし、そこにメチル基が隣からやってくる。
で、結局は **3** 級カルボカチオンができる。このため、単純に S_N1 反応が進むより、中間体をだいぶ安定化したのである。残りの反応はいつものやつ。

ピナコール転位反応　1,2-ジオールを酸で処理すると起こる。
これは、(後述する)E1 反応が起きるはずと思われるところで、同様に意外な転位をするものである。これも、カルボカチオンの安定性の問題。ただし、今度は n 級カルボカチオンの問題ではない。
<u>酸素原子のローンペアを使った安定化</u> が可能な中間体が優先的にできるのである。
途中までは E1 と同じ反応。



今度は、共鳴構造によって安定化が起こるカルボカチオン (メチルが移動したやつ) の方が優先する。



まあ電子論で説明したけど、本当は
こんな感じの協奏反応 (○ は結合できかけ、× が切れかけ)。

転位するのは、アルキル基、アリール基または水素。電子供与性が大きいほど、転位しやすい。つまりアルキル基よりはアリール基。

[4]Solvolysis (Solvent: 溶媒, lysis: 分解)

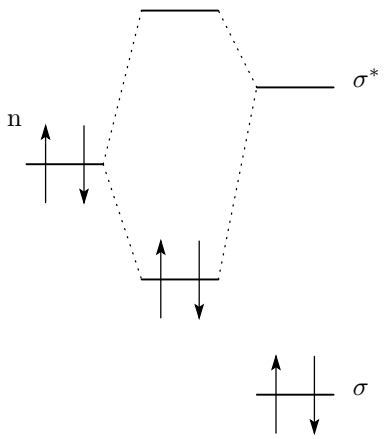


Figure 2.4: HOMO-LUMO interaction

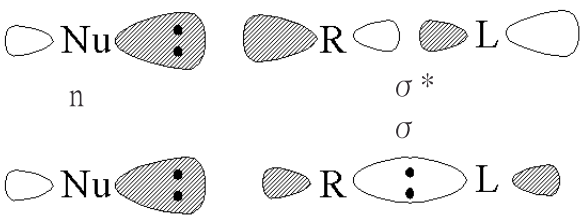
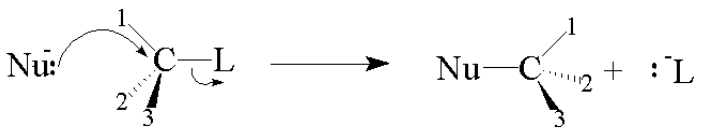


Figure 2.5: 求核試薬と、R-L の軌道との相互作用 (背後からの接近)

立体化学的には脱離する OH(水) と転位するメチル基が anti 位じゃないとだめだと先生は言っていたが、正直よく分からない。

2.1.4 S_N2 反応

この反応では先ほどのようなイオン化は起こらない。脱離基がとれるときに求核試薬が背後から基質を攻撃して置換する。



背後から攻撃したせいで、(傘が風でめくれあがるような) 反転が起こっているのがわかるだろうか。これを **Walden** 反転という[5]。
なぜ、背後から攻撃するのだろうか。分子軌道論から説明してみる。

- 背後からの攻撃
  分子軌道は HOMO-LUMO 相互作用で安定化する。そこで、求核試薬のローンペア (HOMO) と R-L 結合の σ^*(LUMO) を考える。また、R-L の HOMO である σ とも相互作用があるのでそれも考える (Figure2.4)。図示すると、(Figure2.5) の二つを考えるということ。(Figure2.5) 上部の相互作用では n と σ^* の強い HOMO-LUMO 相互作用によって安定化する。その

[5] Walden 反転が起こるからといって S が R に、R が S に変じるとは限らない。R や S は C の 4 つの置換基の相対的な順位で決定されるものであり、Nu, L の出入りによって順位は変わってしまうからだ。

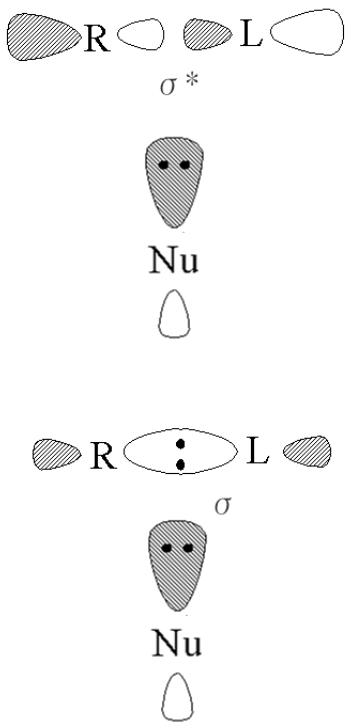


Figure 2.6: 前面からの攻撃

一方で (Figure2.5) 下部の相互作用では n と σ の弱い相互作用でちょっと不安定化する[6]。

- 前面からの攻撃
  この場合は (Figure2.6) のようになる。(Figure2.6) の上部については安定化の効果がうち消し合い[7]、下部については安定化しない。

よって、背後から接近する方がエネルギー的に有利だとわかった。このように一気に反応するのでエネルギー図は一山 (Figure2.7)。

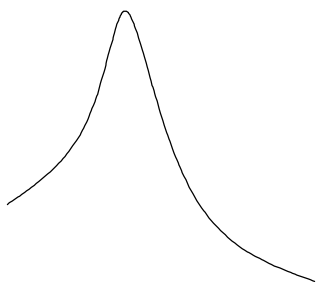


Figure 2.7: S_N2 のエネルギー図

[6] どっちも被占軌道だから不安定化する。また、二つの軌道の重なりは少ないから「ちょっと」不安定化する。

[7] それに電子軌道のローブが小さいから重なりにくいしね。

Table 2.1: 置換基と反応の起きやすさ

S_N1	起こりやすい ⟵ 起こりにくい			起こらない
S_N2	起こらない	起こりにくい ⟶ 起こりやすい		
炭素	第三級	第二級	第一級	置換基なし (メタン)

Table 2.2: 置換基と反応速度

R	相対反応速度
$CH_2=CHCH_2$	1.3(脱離後共鳴して安定化)
CH_3	1
CH_3CH_2	0.033
$CH_3CH_2CH_2$	0.013
$(CH_3)_2CH$	8.3×10^{-4}
$(CH_3)_3CCH_2$	2×10^{-7}
$(CH_3)_3C$	0

2.1.5 求核置換反応の反応性と因子

基質の形

S_N1 反応は一度カルボカチオン中間体ができて p 軌道方向いずれかからの攻撃、S_N2 反応は背後からの攻撃。... ということは、L 以外の部分 ("背後") に大きな置換基がついているとそれが邪魔になって S_N2 反応が起こりにくく、競争反応[8]である S_N1 反応が起こると予想できる。
これは実際正しく、置換基の数 (置換基 n 個... n 級炭素) とどっちの置換反応が起こるかの関係は、(Table2.1) のようになる。
　では、第一級に固定して考えるとやはりこの場合も置換基が大きい方が S_N2 反応が起きにくくなるだろうと考えられる。実際に置換基 (R) を変えて反応速度比をとったのが (Table2.2) である。

求核試薬の能力 = 求核性 (**nucleophilicity**)

求核性が強ければ強いほど、求核置換反応は起こりやすい。求核性の優劣は (Table2.3) のようになっている。周期表や化学的性質から 大まかに いって、次のようなイメージを持っておいてかまわない。

- 強い Brønsted 塩基は強い求核試薬[9]。

Table 2.3: 求核性の優劣

きわめて優	優	劣
NC^-	HO^-	Cl^-
HS^-	Br^-	CH_3COO^-
I^-	$N_3{}^-$	F^-
	NH_3	CH_3OH
	NO_2	H_2O

[8] S_N1 反応が起きにくい時には S_N2 反応が起きやすく、S_N2 反応が起きにくい時には S_N1 反応が起きやすいということ。
[9] ハロゲン内での塩基性の順位と求核性の順位は逆になっているので注意。

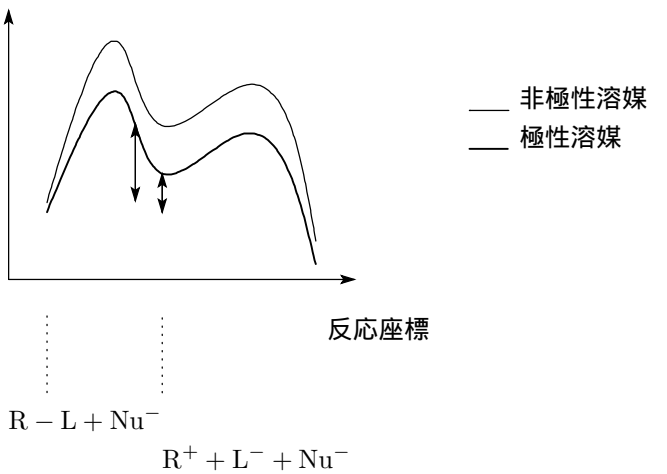


Figure 2.8: S_N1 反応と溶媒和

- (ほかの部分が一緒ならば)15 族原子、カルコゲン、ハロゲンなどは周期表の下にいくほど、それを含む化合物の求核性が高くなる。
- 中性の状態よりはアニオンになった方が求核性が強い (そりゃそうだ)。

※ ここまでの「求核性の順位」の話は、水やアルコールのように H^+ が解離しやすい『プロトン性溶媒』で成り立つ。もしこれが気相やアセトン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド[10]のように非プロトン性溶媒での反応の場合であれば 順位はすべて逆になってしまう。

脱離基の影響

脱離基の 共役酸 の pKa[11]が小さい (負に大きい = 脱離基の共役酸が強い) ほど、脱離基が安定するから置換反応が起きやすい。つまり優れた脱離基である。

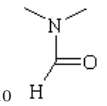
溶媒の影響

溶媒和によって、反応が速くなるか遅くなるかはその反応によるが、活性化エネルギーの議論によって説明可能である。つまり、反応の遷移状態を考えればよい。以下、速くなる例と遅くなる例をあげて説明する。

- S_N1
  - 速くなる例
    S_N1 反応では、脱離基が抜けて

    $$R - L \longrightarrow R^+ + L^-$$

    のようにイオン化する。つまり、溶媒和しやすい溶媒ではイオンが安定化され、活性化エネルギーが下がる。つまり、反応は速くなる。
    図でかくと、(Figure2.8)。
  - 遅くなる例
    イオン化しないと S_N1 反応にならないので、基本的に遅くはならない。
- S_N2

[10] 

[11] pH じゃないからね。無機化学参照。

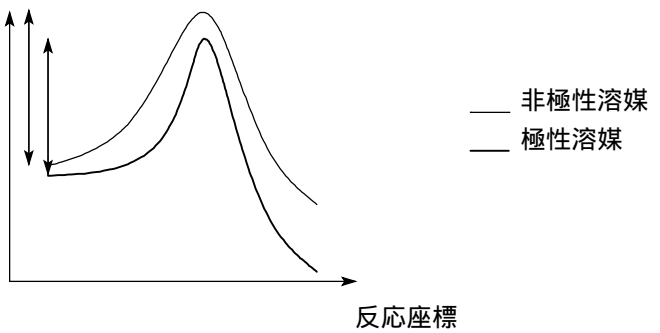


Figure 2.9: S_N1 反応と溶媒和 ~ 活性化エネルギーが下がる場合 ~

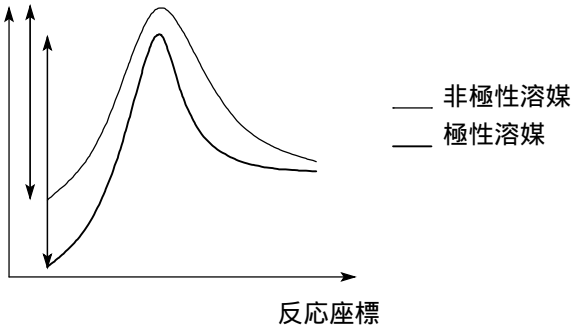
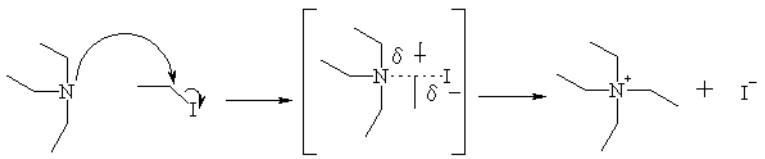


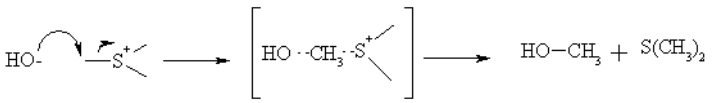
Figure 2.10: S_N2 反応と溶媒和 ~ 活性化エネルギーが上がる場合 ~

- 速くなる例



最初の状態ではあまりエネルギー差はない (極性分子だから、極性溶媒の方が幾分安定するけどね)。遷移状態では、$\delta+, \delta-$ が生じているから、極性溶媒の方が安定化。生成後は、思いっきりイオンができるので極性溶媒の方が安定化。
図で書くと、(Figure2.9) のようになる。極性溶媒の方が活性化エネルギーは下がる。

- 遅くなる例

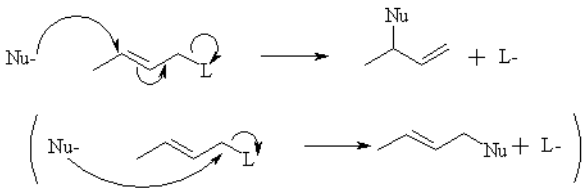


最初の状態ですでにイオンだから、極性溶媒でかなり安定化。遷移状態でも $\delta+, \delta-$ が生じているからある程度の安定化。生成系は極性分子だから、多少の安定化。(エネルギー的にいえば、) 結局上の場合を逆からたどっているのと同じだから、極性溶媒の方が活性化エネルギーは上がる。図で書くと、(Figure2.10) のようになる。極性溶媒の方が活性化エネルギーは下がる。

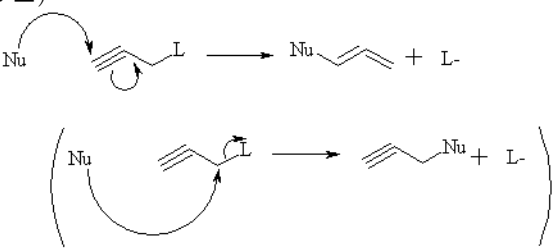
ま、別に覚えることないよね。各状態にどのぐらいの極性があるかを考えればいいだけだからね。

S_N2 類似の反応

1. S_N2' 反応
   S_N2 反応と共に、多重結合が移動する反応が起こることがある。
   例:アリル基)

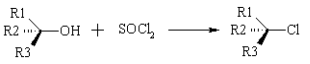


   例:プロパルギル基)

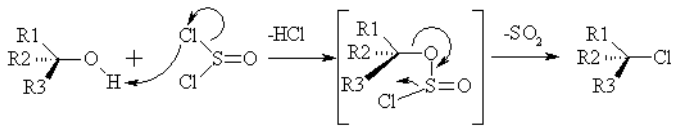


   生成したのはアレーン。
   いずれも、かっこ内に示したのが S_N2 反応。これも起こる。

2. S_Ni(intermolecular) 反応
   分子内求核置換反応



   この塩素化反応では、Walden 反転していない。これは以下のような反応をしているためである[12]。

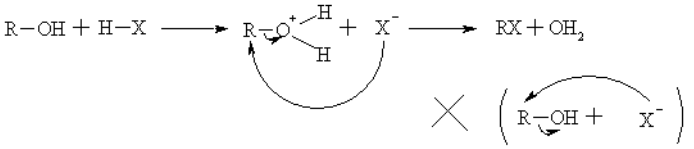


   いったん塩化水素が脱離して、一分子の中間体になってから分子求核置換反応。

工業的に重要な求核置換反応

1. 塩素化反応
   さっきの塩化チオニルの反応も塩素化。工業的には、これ以外に五塩化リンやオキシ塩化リンなどを使う。
   基本的に上のと同じ反応と考えていいのかな。

2. ハロゲン化水素によるハロゲン化。

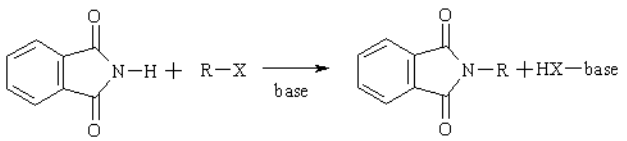


   かっこ内の反応は起こらない。アルコールから OH を奪うのは結構大変なのである[13]。非常に安定な H_2O を抜き取る方が反応としては楽。

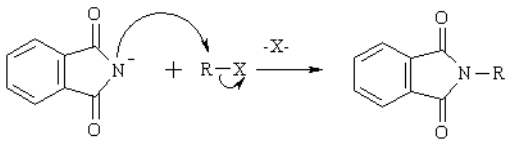
[12] $SOCl_2$:塩化チオニル
[13] $R-OH$ 間よりも $RO-H$ の電荷の偏りは強い。だから、H を取るのはそれほど大変ではない。

3. ハロゲン化物の加水分解。
   $R-X+^{-}OH \longrightarrow R-OH+X^{-}$
   これは特に条件設定無しで起こりうる (アジピン酸ジクロリドが空気中で HCl 白煙を生じるなど)。
   このように、アルコールは簡単にハロゲン化したりもとに戻したりできる。

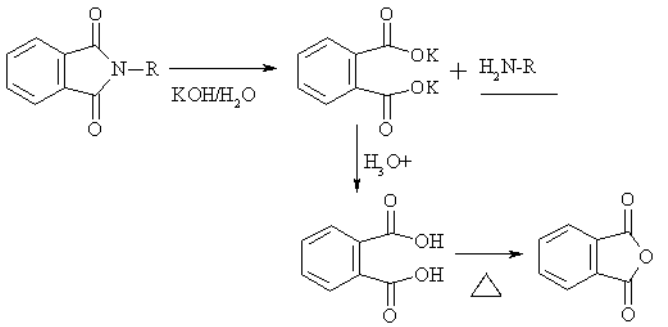
4. N-アルキル化 (cf.)p.76)
   塩基性下で、アミンやアンモニアを (大過剰で) ハロゲン化物と反応させることにより合成する。生成物もアミンだから、どんどん反応していくのが一般的。最高で四級アンモニウム塩までいく。
   ちなみに、生成したアミンの反応性が低くなって、それ以上反応を起こさない場合がある。それが、



   Gabriel 反応　反応機構は、(分かってると思うけど)

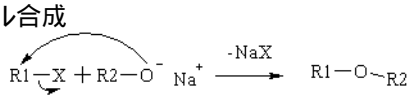


   のようになっている。ただ、ここで求核試薬になっているフタルイミドの N がもっている非共有電子対が、上下の酸素へと続く共役系によって安定化されているので、これ以上の反応が起きない。
   さて、生成物はこの形で使うわけではない。もう一段階の反応がある。

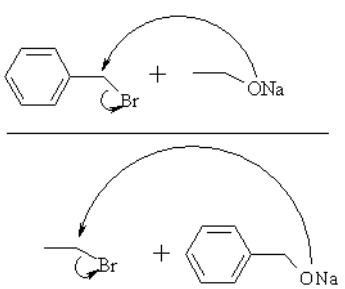


   重要なのは、ここでできたアミド。残りのフタル酸塩は、無水フタル酸にしたあと、またフタルイミドにして再利用できる。

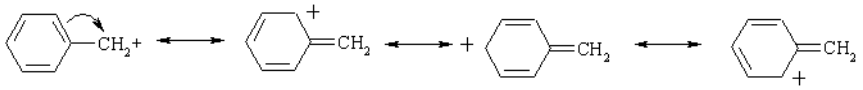
5. Williamson のエーテル合成



   じゃあ、エチルベンジルエーテルを Williamson のエーテル合成で作るとして、



のどちらがいいだろうか。上の方ではベンゼン環と

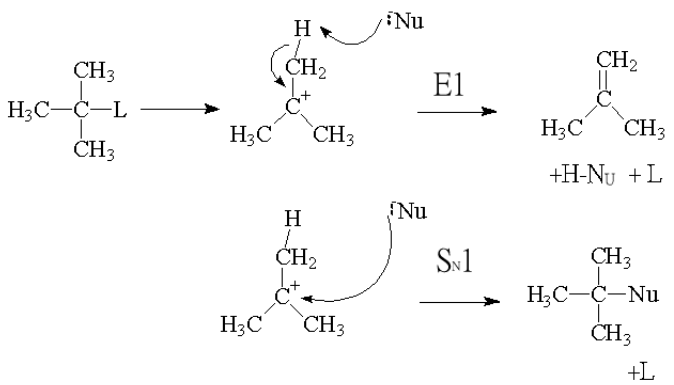


のように安定化するので (超共役)、Br が脱離し + 性を帯びた C が攻撃を受ける。

2.2 脱離反応

2.2.1 一分子脱離反応 (E1 反応)

求核試薬の塩基性が強い と、S_N1 反応で求核試薬が付加するはずのところで、求核試薬が基質からプロトンを奪っていってしまうことがある。一般式はこんな感じ。



E1 反応と S_N1 反応は排他的ではなく、同時に起こる。どの程度 E1 反応が起こるかは求核試薬の塩基性による。たとえば上の反応式で求核試薬として下のそれぞれをとってきたとき

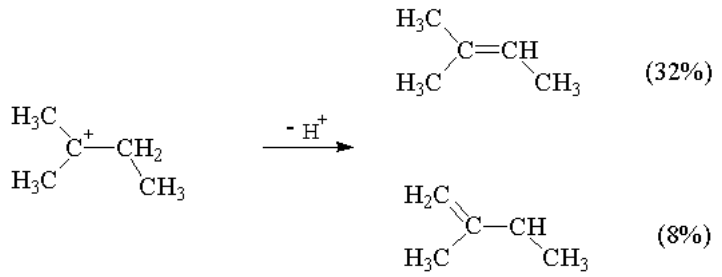
求核試薬	E1	S_N1
エタノール	20%	80%
ナトリウムエトキシド (エタノール溶液)	93%	7%

これはナトリウムエトキシドの塩基性が強いからである。

Saytzeff 脱離

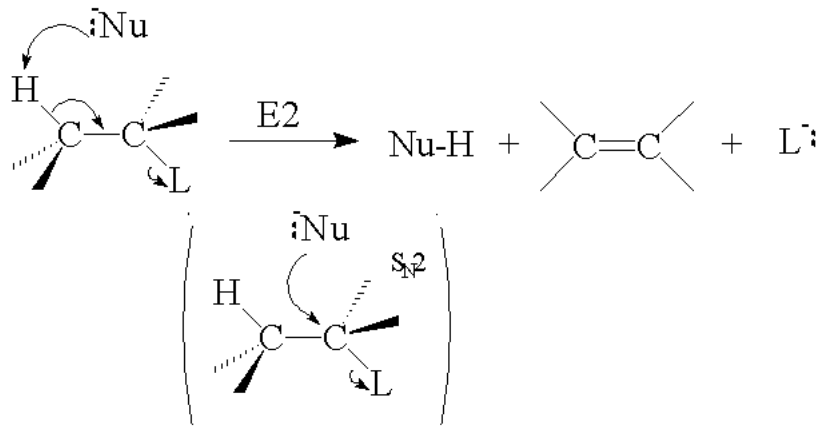
さて、ではここで (カルボカチオン中間体から) 脱離できる H が複数存在する場合はどうなるだろうか。こういうときは、生成物のアルケンがより安定するように脱離反応が起こる。
さて、まえにもやったようにアルケンの安定性は s 性の強い結合の多さ に依存する[14]。二重結合が 1 つあるのなら、その sp^2 炭素がより多くの sp^3 炭素と結合していれば sp^3-sp^3 結合と比べたエネルギー利得がそれだけ多くなるから安定する。
→ 二重結合の置換基が多い (多置換体) が優先して生成。
ex.)
次のようなカルボカチオン中間体からの E1 反応では上記の理論によって多置換アルケンの生成が優先される。

[14] sp^n 混成軌道は n が大きいほど p 性が強くなってエネルギーがあがるんだよな。



2.2.2 二分子脱離反応 (E2 反応)

S_N1 反応の起こる環境で塩基性の強い求核試薬を使うと E1 反応が起こった。S_N2 反応の起こる環境で塩基性の強い求核試薬を使えば次のような「E2」反応が起こる。

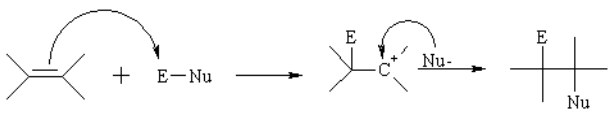


これもさっきの E1 と同じで求核性に優れた求核試薬を使えば S_N2 反応を起こす[15]。
さて、E2 反応は脱離する **H** と **L** の二面角が **180°** という条件でしか起こらない。なぜだろうか。

- H と L が脱離したあとのそれぞれの炭素は sp^2 混成軌道を形成するから、それらが平行でなければ相互作用できない。($\rightarrow 0^\circ$ or 180°)
- L のついている炭素に電子が入り、炭素と置き換わるとき背後からしか置き換われない (S_N2 と同じ考え方)($\rightarrow 180^\circ$)。

※ anti 型をとることのできない化合物だと、syn 脱離が起こることもあり得る。

2.3 付加反応



[15] 第二級化合物では E2・S_N2 両反応は 同時に起こる。
が、第一級化合物では **S_N2** 反応が起きると **E2** 反応は起こらない。

こんな反応 (立体化学についてはまだ細かく言わないとして)。
E-Nu の組み合わせとしては、

$$\begin{cases} \mathrm{Cl-Cl} \\ \mathrm{Br-Br} \\ \mathrm{I-I} \\ \mathrm{Cl-OH} \quad \text{次亜塩素酸} \\ \mathrm{Br-OH} \quad \text{次亜臭素酸} \\ \mathrm{H-Cl} \\ \mathrm{H-Br} \\ \mathrm{H-I} \\ \mathrm{H-OH} \end{cases}$$

2.3.1 アルケンへの付加

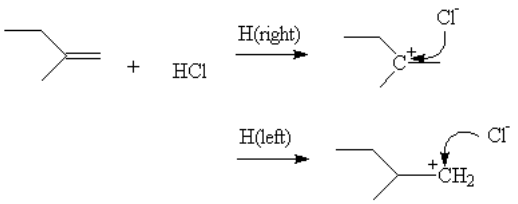
極性付加反応

付加する分子に極性の偏りがある場合。
さて、この分子がアルケンの二重結合に付加するとき、どっちがどっちに付加するのか?
→ これも、できるカルボカチオン中間体がより安定するように反応が起こる。すなわち、

- 多置換
- 共鳴安定化 (可能なら)

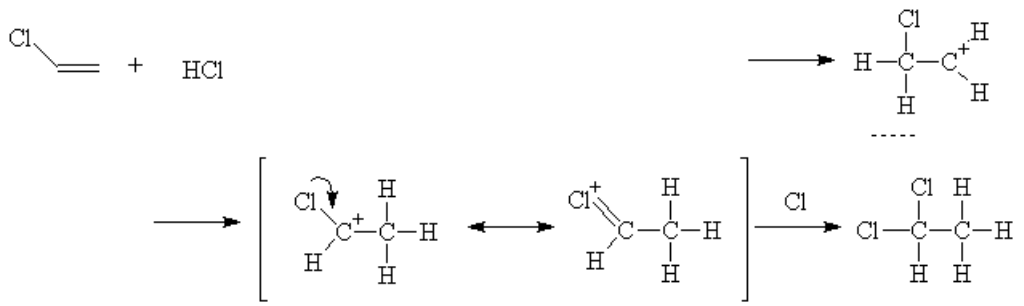
の志向がある。

- 多置換の例[16]



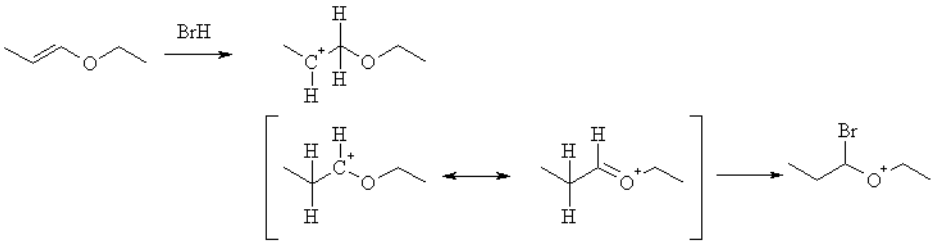
上は第三級カルボカチオン (安定), 下は第一級カルボカチオン (不安定)

- 共鳴安定化の例



とか、

[16] $\mathrm{H^+}$ が二重結合の π 電子を受け取って結合し、残った炭素上に正電荷が発生するからこうなるわけね。



下の場合はカルボカチオン中間体が共鳴構造をとるのでより安定であり、下の反応が優先する。
もちろん、同じ安定度のカルボカチオン中間体が生じる複数の付加の仕方があるならばそれらの両立はありうる。

マルコフニコフ則

アルケンに極性分子が付加するときに、電気的に陽性な部分が水素の多い方の炭素に結合する[a](非対称の二重結合へ非対称な反応試薬が付加する際には、もっとも安定なカルボカチオン中間体を生成する方向が有利である)。

[a] 求電子試薬ということね。

マルコフニコフ則 (中間体のカルボカチオンが 3,2,1 級カチオンの順で安定) は重要だが、ともかく、「中間体がより安定」な方が優先するというのに注意[17]。

超共役とカルボカチオンの安定性

重要なのはカルボカチオンの C^+ が $\mathbf{sp}^2$ 混成で、空軌道をもつということ。周りに (別の炭素の)sp^3 混成軌道と、水素の 1s 軌道が重なって (当然 σ 結合) できる HOMO がより多くあればあるほど、この HOMO-LUMO 相互作用 (超共役[18]という) が強くなり安定するわけ。
だから第一級カルボカチオンより第二級、第三級の方が安定する。

水の付加

アルケンに水が付加すればアルコールができる。それは当たり前。問題はどのように反応するかだ。塩化水素と同じイメージで考えて ^-OH が攻撃すると勘違いしてはいけない。反応に関与するのはオキソニウムイオンである (H^+ は中性では+性が弱いので、酸で強めてやらなければならない[19])。
反応は

[17] 中間体が安定なら、活性化エネルギーが下がる (cf.) 速度論的支配)。
[18] 超共役: 被占 σ 結合と炭素の空の 2p 軌道が重なってカルボカチオンが安定化すること (Jones)。分からなかったら後述するトルエンの置換反応のところを参照すること。
[19] ハロゲンなどだと求電子性が強いからそのままいくんだが。

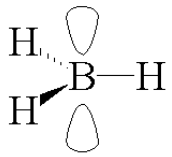


Figure 2.11: ボラン

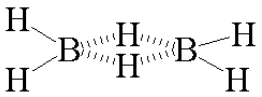
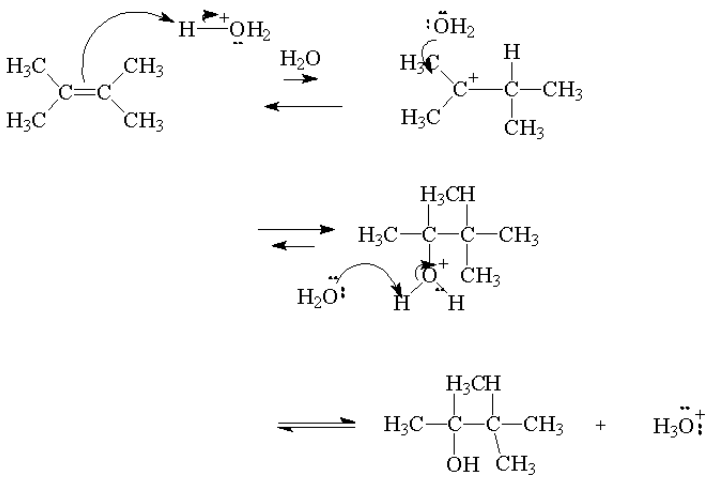


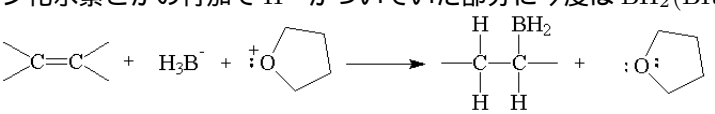
Figure 2.12: ボランの橋かけ構造



最初の段階で H_3O^+ が結合して、最後でとれるわけ。

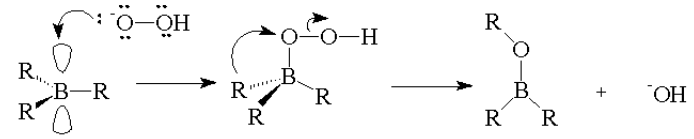
ヒドロホウ素化反応 (hydroboration)

ボラン (Figure2.11) やその誘導体を付加させ、のちにアルコールにすることで (結果的に!) マルコフニコフ則と逆の付加をしたアルコールを作る方法である。
ボランは (Figure2.11) のように空の p 軌道をもつ求核試薬であるが、そのままでは (Figure2.12) のような共鳴構造になるので、アルケンと反応させるときにはボランと THF(テトラヒドロフラン) との錯体を反応させる。で、さっきのハロゲン化水素とかの付加で H^+ がついていた部分に今度は $BH_2(BR_2$[20]$)$ がつく。



こんな感じ。立体化学的には、H と BR_2 は同方向 (Syn) から同時に付加する。だから、中間体・結合回転・立体化学の乱れはない。
さて、塩基性下で H_2O_2 と反応させるとこのアルキルボランに転位反応を起こさせることができる。

[20] 空の p 軌道が問題だから、1 回または 2 回アルケンと反応したボラン誘導体も反応できる。まあ、立体構造とかいろいろの要因で反応しないこともあり得るけどね。



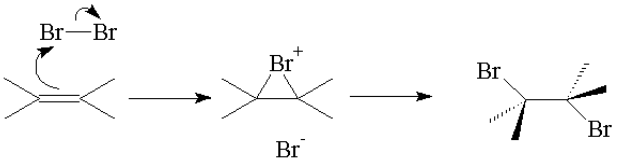
同様に他の R についても起こせば $B(OR)_3$ というホウ酸エステルを作ることができる。
さらに、$^-OH{+}H_2O$ と反応させる。
$B(OR)_3 \overset{^-OH+H_2O}{\longrightarrow} 3R{-}OH + B(OH)_3$

ハロゲン ($\mathbf{X}_2$) の付加

の前に、

> $<$ *cis*− 付加と *trans*− 付加 $>$ 二重結合の一方に水素 (など) が付加すると、残りの C^+ の部分は sp^2 混成軌道になる。そこで、この上下どちらから近づくかで *cis*− 付加になるか *trans*− 付加になるかが違ってくる[21]。

さて、ではここで二重結合に Br_2 (Cl_2, RSCl, RSeCl) を付加させてみよう。すると、*trans*− 付加しか起こらない。なぜだろう?
これはそもそも カルボカチオンが生じず、ブロモニウムイオンが生じる からである。



Br は原子が大きいし、広がった空の d 軌道をもっているのでブリッジ型のブロモニウムイオンを形成できるわけ (この三員環構造をみると、ちょうどオクテット則が成立している!)。

H-X の付加

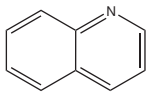
マルコフニコフ則に従って 1 置換 or 2 置換体ができる。カルボカチオンができるときには、ハロゲンのもつ p 軌道とカルボカチオンの p 軌道の相互作用による安定化を考えれば反応はだいたいわかる... かな。
HX の場合は、求電子剤が H^+ だから、Br の付加のようにうまく三員環をつくって安定、というわけにはいかない。この考え方では立体化学は決定しない。
普通はマルコフニコフ則で決定する。ただ、ラジカル的 HBr が付加する場合は、反マルコフニコフ生成物 (マルコフニコフ則の逆) となるので注意。

水素の付加

活性炭上に貴金属を担持した不均一系触媒とかで、(以下略)。水素は同方向から付加することが多い。オレフィンの場合と同じく、H_2 は *cis*− 付加。普通は一気にアルカンまで進んでしまう。

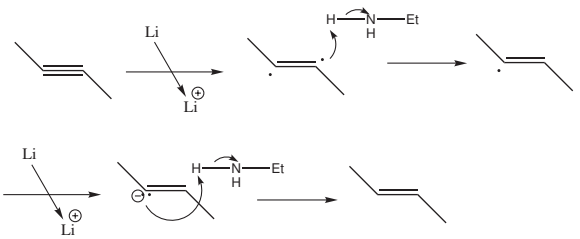
アルキンの付加反応　アルキンに水素を付加させてアルケンで止めたいときはどうすればいいだろうか。

[21] H の代わりに D を使った試薬を付加させたりすれば、付加がどちらから起こるかでジアステレオマーができるよね (場合によってはさらに不斉炭素があるからさらにそのジアステレオマーについてエナンチオマーが生じるけど、まあそれは今問題ではない)。

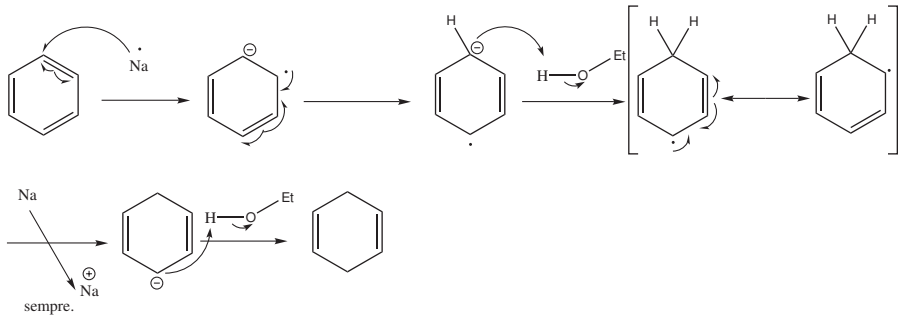


$CaCO_3$ 上に Pd を担持させ、低圧の quinoline などのアミン存在下で酢酸鉛 ($Pb(OAc)_2$) で失活させ調整した触媒 (Lindlar 触媒) を用いて還元する (Lindlar 還元) 方法や、Ni_2B(略称 P-2) を使って還元するなどの方法がある。

アルカリ金属を使ったアルキン・アルケンの還元反応　Li を溶かした $EtNH_2(liq{-}NH_3$ でもよい) 中で反応させ、Li のイオン化で電子を奪い、できたラジカルに $EtNH_2$ から H を与える。$trans-$ 付加する。



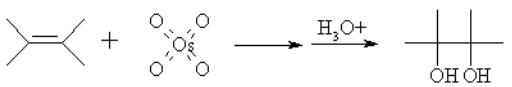
Birch 還元　ベンゼンとアルコール、$liq{-}NH_3$ を用いて、上と同じようなラジカル反応でベンゼンから 1,4-ヘキサジエンを生じる。基質がアルキンなら上と同じ。



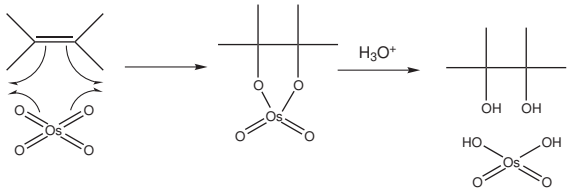
途中の電子反発などがあり、この構造しかできない。

四酸化オスミウム酸化 (シンジヒドロキシル化)

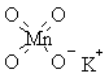
Syn 付加によって 二重結合をジオールにする 反応。一般式は、



反応機構は、一電子ずつの移動。



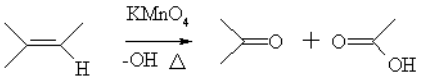
Na_2SO_3 で分解してもよい。四酸化オスミウムは強い毒性をもつので、オレフィンと等量使いたくないところ。そこで、反応後の還元された物質を、別の過程で酸化させるという方法を採ることが多い。
医薬を合成する際に、シクロペンテンの誘導体を $cis-$ ジオールにしたいときなどに、よく使われる。
類似反応剤としては、冷中性過マンガン酸カリウムが用いられることもある。



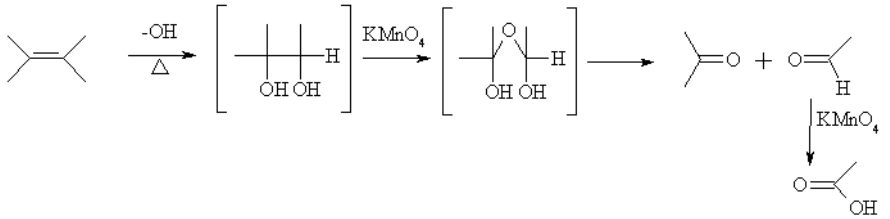
ただ、これは条件をちょっと違えると次に示すような反応で二重結合を切断してしまうので難しい。

過マンガン酸カリウム酸化 (酸化的切断)

塩基性下で加熱しつつ、オレフィンに過マンガン酸カリウムを作用させると、ケトンまたはカルボン酸に分解される (下に図示したとおり、もし二重結合についているのが H ならばカルボン酸になる)。アルデヒドにはならない。アルデヒドができても強力な酸化作用でカルボン酸まで酸化されてしまうのである。



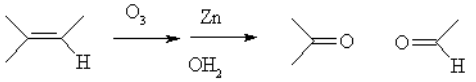
反応機構は、

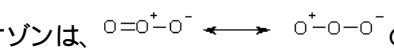


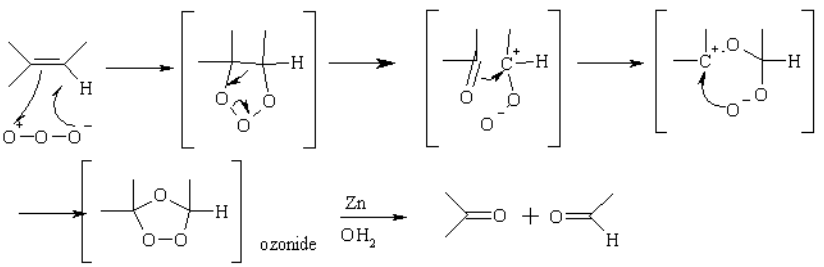
カルボニルをオレフィンから作れるのでけっこう便利。

オゾン酸化

否応なしにカルボン酸まで酸化せず、アルデヒドのまま残すことができる。



オゾンは、  のような平衡になっている。右側のような 1,3-双極子の状態で、過マンガン酸カリウム酸化同様の中間体になる。そこからは先は多少複雑。



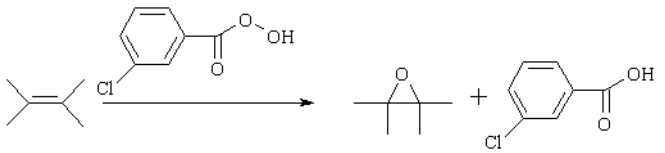
酸化的処理：H_2O_2 などで処理 → カルボン酸、ケトン etc.
還元的処理：$H_2/Pd,Zn$, $(CH_3)_2S$ で処理 → アルデヒド
を得る。

エポキシ化反応

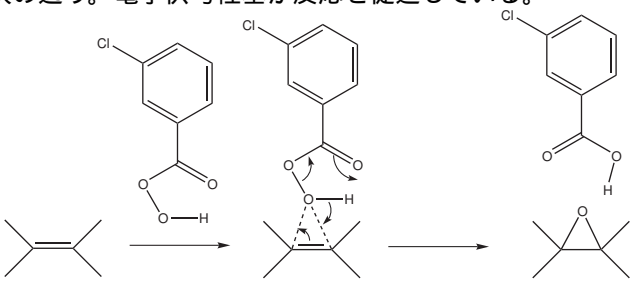
オレフィンの二重結合をエポキシドにする反応。

- 工業的な方法
  - エチレンの酸化
    銀触媒を使って酸素酸化する。
  - プロピレンの酸化
    ヒドロペルオキシド酸化。

- Prilezhaev エポキシ化反応



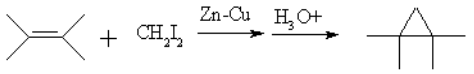
酸化剤として、m-クロロ過安息香酸 (mCBA, mCBPA)、過酢酸などを使う。
反応機構は次の通り。電子供与性基が反応を促進している。



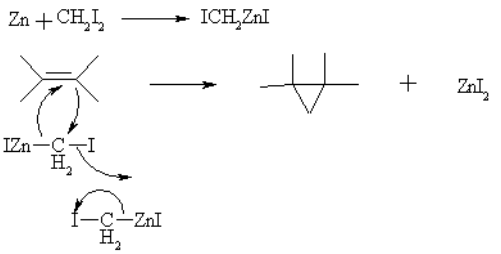
できたエポキシ化合物は、H_2O で S_N2 反応を起こしてやると、<u>$trans-$ ジオール</u>になる。
オスミウム酸化だと、できるジオールは $cis-$ だったよね。ここでは $trans-$ になるのがポイントだ。

Simmons-Smith 反応

$sp^{2.5\sim2.6}$ 軌道によって、エポキシよりも安定な環構造を作ることができる。ピレスロイド系の合成で重要。



反応機構は、

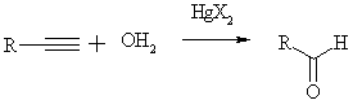


2.3.2 アルキンへの付加

大体はアルケンと共通だから略。

水の付加

ハロゲン化水銀を触媒として付加させると、アルデヒドを作ることができる。



反応機構は、

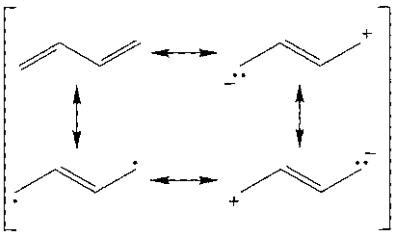
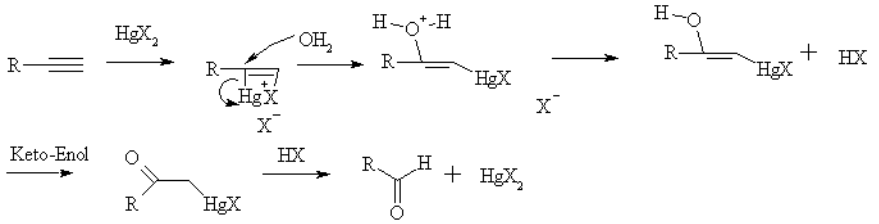


Figure 2.13: 1,3-ブタジエンの共鳴構造



途中でケト・エノール互変異性が出てきていることに注意。

2.4 共役系

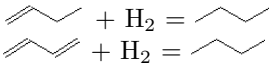
2.4.1 共役系とは?

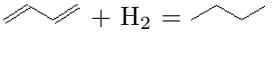
1,3 位の関係を持った単結合で連結した二重結合 (共役二重結合) は単結合とも二重結合とも違った反応性をもつ。
ex.) 1,3-ブタジエン
共役系では p 軌道が重なり合って共鳴構造 (Figure2.13) をつくる。この共鳴構造のせいで、2,3 の結合は単結合と二重結合の中間の性質をもつ。

- 結合間距離は単$^{1.53\text{Å}}$結合・二重$^{1.32\text{Å}}$結合の中間$^{1.47\text{Å}}$程度[22]。
- 2,3-結合の回転は可能であるが (二重結合の結合は活性化エネルギーがとても大きい) 単結合の回転よりも楽。

> ちなみに、(Figure2.13) の状態が s-*trans* 配座である。s-という
> のはジエン類において「単結合 (と表記する結合)の S」からみた
> *cis*−, *trans*− であるということ。

共役系を形成することによって全体のエネルギーは安定する。





$$127 \times 2 - 239 = 15[\text{kJ}]$$

これが共役系によって安定化したエネルギーである。

2.4.2 共役化合物の反応性

共役系への付加 ~ 熱力学支配と速度論支配

まず共役系と求核試薬が反応したときには共鳴安定化されたカルボカチオンが生じる (アリルカチオン)。

[22] 物性化学の π 軌道 Hückel 近似で説明できるよね。

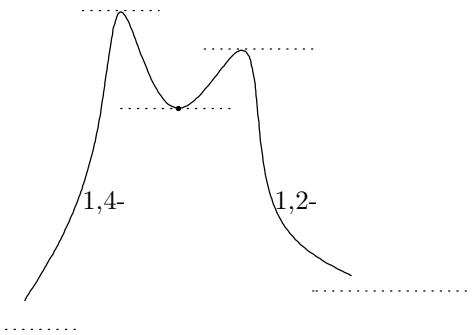
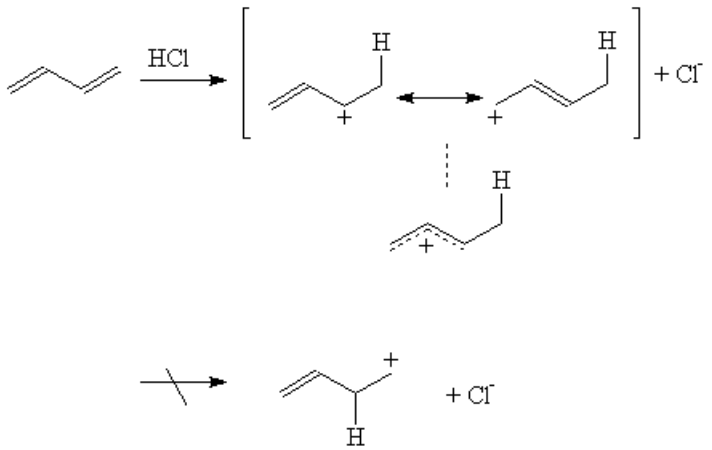


Figure 2.14: 1,2-付加と 1,4-付加のエネルギー遷移

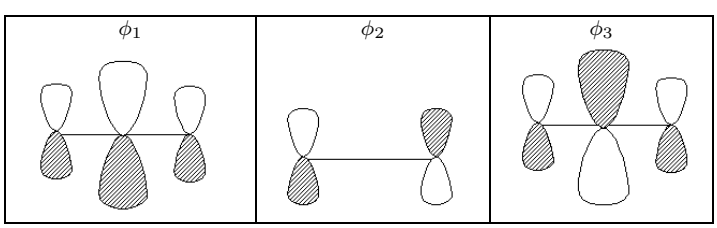


上図のように 2 位に求核試薬が結合してしまうと共鳴安定化できず不安定になる。ま、そういうことで求核試薬は 1 位に結合する。
さて、残りの Cl^- はどのみち共鳴安定化している電子系に結合するわけだが、最終的に 2 位に結合するか、4 位に結合するかの二通りとなる[23]。1,4-付加した場合は 2 置換体になるから生成物は比較的安定、1,2-付加した場合は 1 置換だから生成物は比較的不安定。
この反応、

- 高い反応温度で時間をかけると 1,4-付加が、
- 低い反応温度で時間をかけないと 1,2-付加が

優先して起こる。なぜだろうか。(Figure2.14) のエネルギー図を見てほしい。温度を上げ、時間をかけてエネルギーを与えれば比較的高い 1,4-付加の活性化エネルギーの山を越えてより安定した状態になる (熱力学支配)。
比較的低い温度で速く反応が起こると 1,2-付加が起こる (速度論的支配)。

[23] 3 位に結合しない理由は、物性化学でアリルラジカルの電子軌道を考えたところから分かるはず。



アリルカチオンは ϕ_1 にしか電子が入っていない。LUMO である ϕ_2 と塩化物イオンの HOMO が相互作用するわけ。3 位の炭素の部分には節があるから塩化物イオンは攻撃できない。

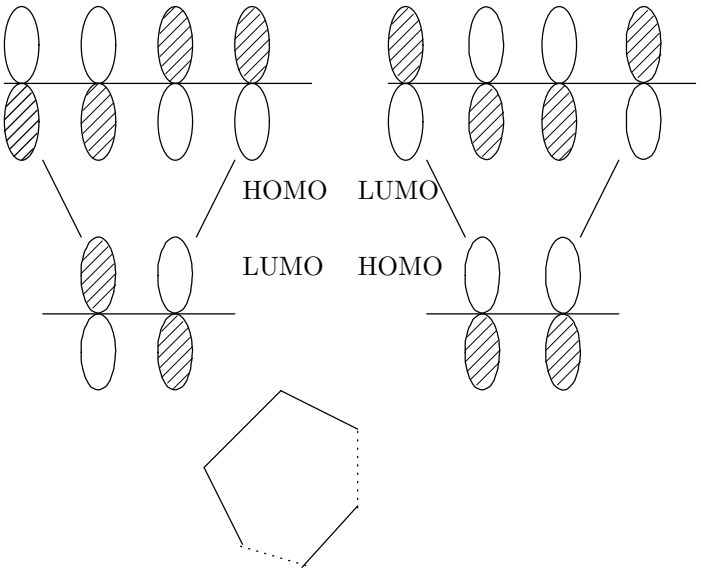
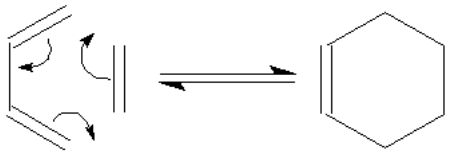


Figure 2.15: ブタジエンとエチレンの Diels-Alder 反応

Diels-Alder 反応

1,3-ジエン類に特有の反応。アルケン (求ジエン試薬)[24] と 加熱 することによって環化反応が起こる。



ブタジエンの両端の C とエチレンなどの軌道が相互作用し、環状の物質 (この場合はシクロヘキセン) が生成する。下からエチレン分子がブタジエンに接近するため (図 2.15) のように HOMO-LUMO の位相が (下から近づいているから!) 一致し、σ 結合ができる。反応は一度で起こるので $cis-$, $trans-$ 異性が直接分子構造に反映される。

Diels-Alder 反応はペリ環状反応[25]の一種。

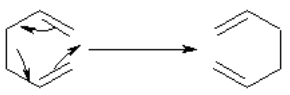
---

[24] ジエノフィル (親 (しん) ジエン)

[25] 結合の生成と切断に関わる軌道間で、結合的な重なりが維持される反応のこと。電子を隣へ回していく反応と考えていればよい。次のようなものがある (本格的な話はいずれ)。

- 付加環化反応
  π 電子をいくつ使って結合するかによって、$[4+2]$, $[2+2]$ などがある。
- 環状電子反応
  鎖状から環状に。

- シグマトロピー転位
  鎖状から鎖状に。



Diels-Alder 反応の特徴

1. 熱では反応するが、光では反応しない[a]。ちなみに、[2+2] 反応は逆に熱がダメ、光で反応。
   (Figure 2.15) を見れば分かるように、Diels-Alder([4+2]) 反応では、励起されていない HOMO-LUMO でないと相互作用できないのである。その一方、エチレンは (Figure 2.16) のように、励起されて SOMO[b] になってはじめて interaction が可能になる。

2. ジエノフィルは電子吸引性基がほぼ必須。
   先ほどの、ブタジエンとエチレンの反応も加圧してはじめて可能になる。普通はエチレン側に電子吸引性基をつけて、LUMO のエネルギーを下げ、加熱のみで反応させる。
   (Figure 2.17) のように、電子吸引性基が付いた場合はアリルカチオン的な配置になって LUMO のエネルギーが下がる → 「ジエノフィル LUMO− ジエン HOMO」の値が小さくなる[c]。つまり相互作用が強くなり、反応がたやすくなる。

3. 立体特異性維持。
   これは二つの結合形成が同時に起こる協奏反応だからである。

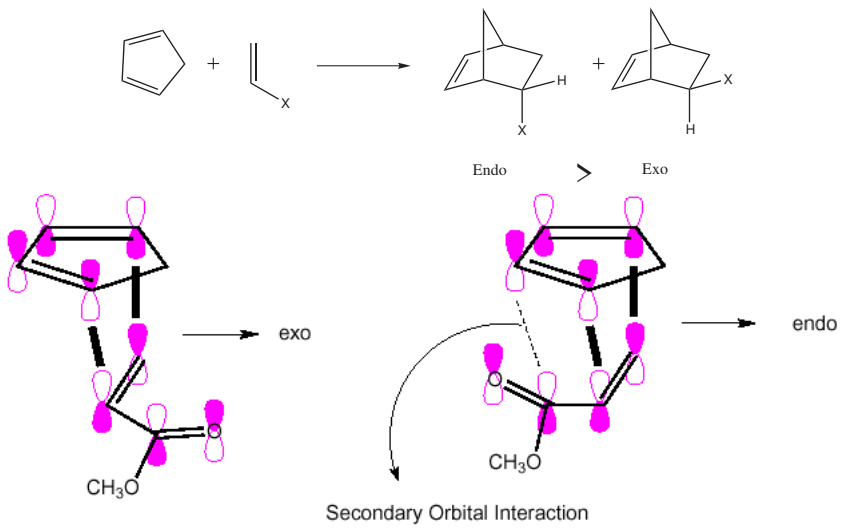
4. 立体選択性 (endo 則)

[a] 熱は、普段 *trans* 型になっている鎖状ジエンが、*cis* 型になるためにも必要である。環状ジエンを使う場合、(最初から *cis* だから) このエネルギーは必要ない。

[b] Singly Occupied Molecular Orbital

[c] (Figure 2.17) を見て分かるように、HOMO のエネルギーも多少下がる →「ジエン LUMO− ジエノフィル HOMO」の値が大きくなり、軌道相互作用が弱くなってしまう。しかし、合計で見ればジエノフィルの LUMO の軌道エネルギーが下がることによる相互作用増強の作用の方が強い。

置換アルケンと環状ジエンの Diels-Alder 反応



電子吸引基 (X: CN, COOR, -COR etc.) がついたアルカンと環状ジエンの反応では、

- 置換基 X が二重結合の方向を向いている → エンド[Endo]体
- 置換基 X が二重結合から遠ざかる方向を向いている → エキソ[Exo]体

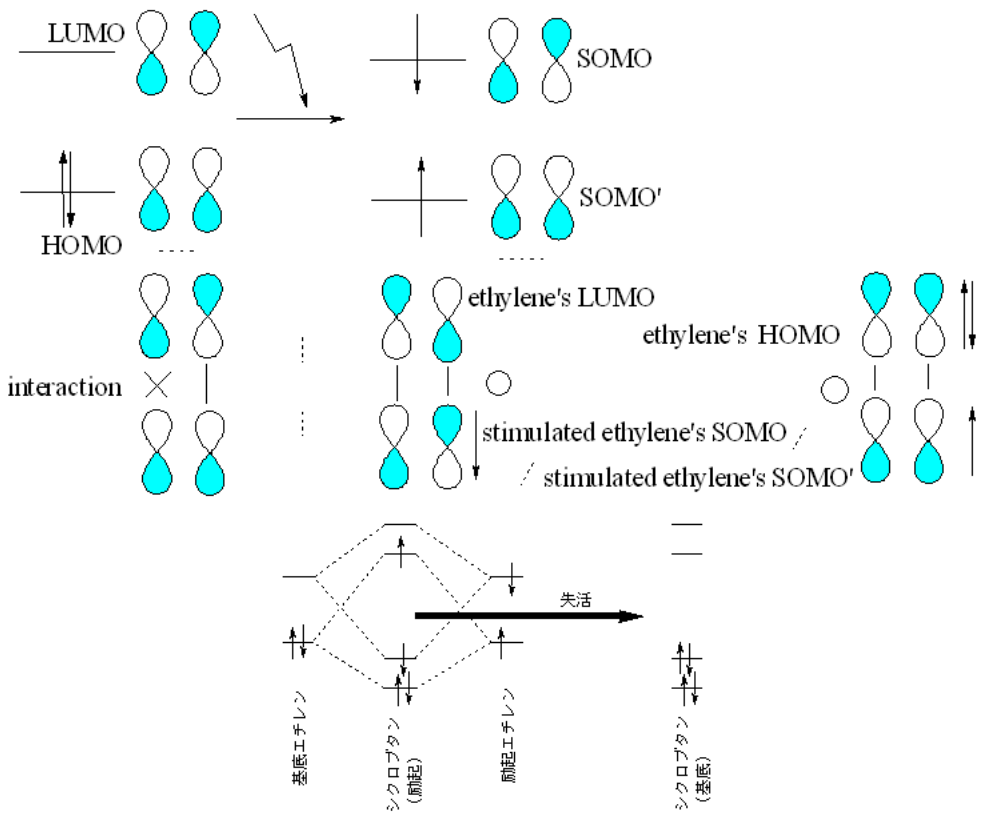


Figure 2.16: エチレンの SOMO-LUMO interaction

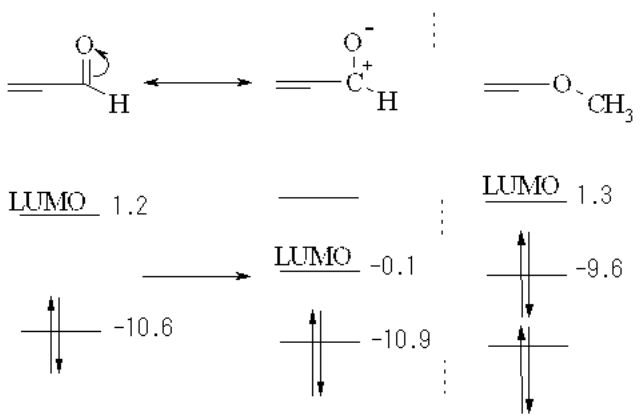


Figure 2.17: ジエノフィルと電子吸引性基・電子供与性基

が生成する。
一般的には エキソ体の方が 、反応の遷移状態において立体的に込み合っていないことから 安定 なのだが、Diels-Alder 反応の場合は例外的にエンド体の方が安定になっている。
これは、エンド体の電子吸引基[26]の持っている電子軌道が、共役系の奥の方 (最後に二重結合が残る方) と二次軌道相互作用をすることによって遷移状態が安定化するためである。結果がどうであろうと、(逆反応が起こらない限り!) 遷移状態のエネルギーが低ければそちらが優先して起きる。

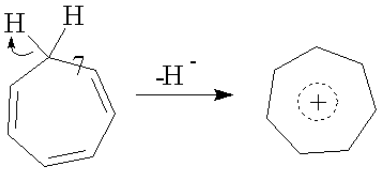
2.5 芳香族の反応

ベンゼンは、シクロヘキセンやシクロヘキサジエンとは全く反応性が違う。今まで扱ってきたような HBr や Br の付加も、H_2/Pt の付加も、Diels-Alder 反応も、過マンガン酸カリやオゾンによる室温酸化も、しない。単純 Hückel 法で π 電子のエネルギーを考えれば、ベンゼンは「エチレン $\times$ 3」よりも、1,3,5-ヘキサトリエン (という環状化合物であるとして計算) よりもさらに安定した分子軌道をもっている。この特別の安定性を 芳香族性 という。

芳香族性の条件

- 環状構造をとっていること。
- 完全共役であること (2p 軌道の共役系がつながっている)。
- 平面構造をもつこと (平面じゃないとうまく軌道の重なりができなかったりする)。
- π 電子を $4n+2$ 個 (n は整数) 持っていること (Hückel 則)。

ex.1) シクロヘプタトリエンから H^- を取り去ると、



のようになる。このとき、7 位の sp^3 混成軌道が sp^2 になって p 軌道ができ、また電子数もぴったり合うので芳香族性ができる。

ex.2) シクロブタジエン
π 電子が 4 個だから、他の条件は満たしていても芳香族性はない。実際この化合物は不安定である。

2.5.1 芳香族求電子置換反応

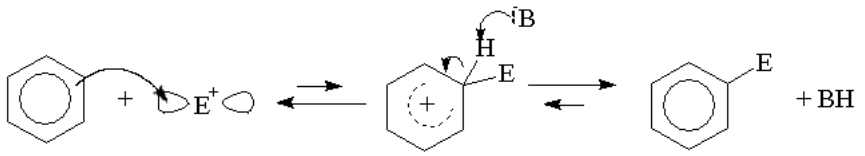
ここでの要点は次の二つ。

[26] 前にも書いたように、電子吸引基は、二重結合の電子軌道のエネルギーを下げて Diels-Alder 反応を起こりやすくするという役割も果たしている。

芳香族置換反応のポイント

1. 芳香族性は容易には失われない。
2. たとえ芳香族性が失われてもすぐに芳香族性を取り戻す方向に反応が進む。

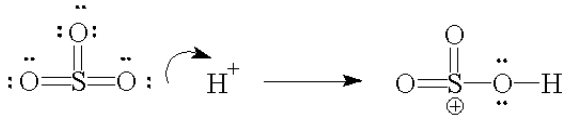
ベンゼンは π 電子雲をもつので、求核試薬となって求電子試薬 (一般式:E^+B^-) と反応する。



左 → 中の反応は、芳香族性が容易には崩れないことから進みにくい。
中で生じる中間体は、「シクロヘキサジエニルカチオン」。
中 → 右の反応は、芳香族性を取り戻す方向であるから積極的に反応が起こる。
※ 酸の中では $E^+ = H^+$, $B^- = H_2O$ であり、H 原子は常に入れ替わっている。酸を重水素化しておけば、ベンゼンは自然と重ベンゼンになる。
さて、ベンゼンの置換反応で重要なのが、以下に述べるスルホン化/ニトロ化/ハロゲン化。

ベンゼンのスルホン化

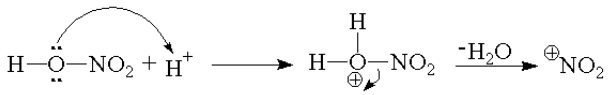
発煙硫酸の SO_3 が



こういう感じで求電子試薬となり、ベンゼンの π 電子と反応。

ベンゼンのニトロ化

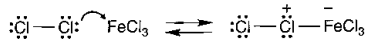
混酸中では次のように反応が起きて



ニトロニウムイオンができる。これ[27]がベンゼンの π 電子と反応。

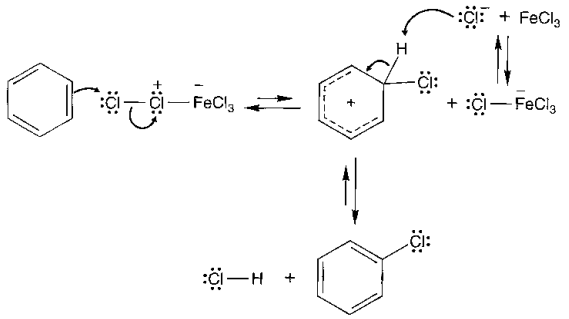
ベンゼンのハロゲン化

Cl_2 や Br_2 の求電子性はそれほど強くないが、$FeCl_3$, $FeBr_3$ などのルイス酸触媒と錯体を形成すると強力なルイス酸 (求電子試薬) となる。



これをベンゼンの π 電子が攻撃すると Cl のみが付加して、残った部分からはずれた Cl^- が H を攻撃、HCl が脱離して触媒の $FeCl_3$ は元通り。

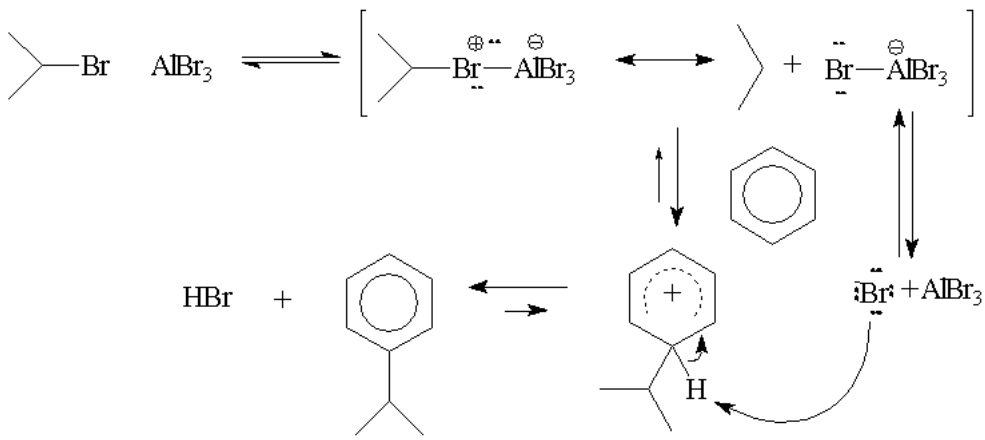
[27] 混酸ではなく、ニトロニウム塩でもかまわない。$^{\oplus}NO_2{}^{\ominus}BF_4$ など。



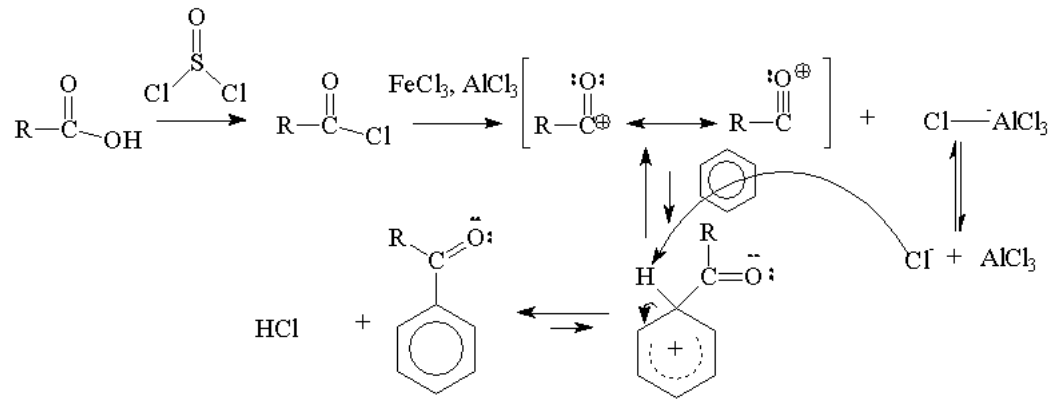
教科書のコピーなんか使って、無精をお許しくださいっ。

Friedel-Crafts 反応

上に述べたハロゲン化と同じように、ルイス酸触媒を使ってベンゼンとハロゲン化アルキルを反応させ、アルキル基を導入できる。
ex.1)



ex.2:Friedel-Crafts アシル化反応)
ベンゼンにアシル基 (R-C=O) を導入する反応。まずカルボン酸を塩化チオニル[28]と反応させて塩化アシルにする。そうすればあとはさっきと同じようにルイス酸触媒 ($FeCl_3$, $AlCl_3$) を使って置換反応を起こすだけ。



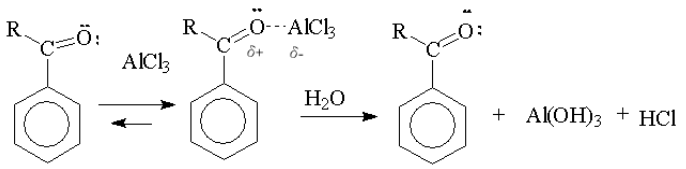
※ ただ、さっきのと中間体の生成の積極性が違う。
触媒として入れた $AlCl_3$ は生成物と反応する。

[28] $SOCl_2$: 塩化スルフィニル

Table 2.4: 配向基と置換の速度

配向基	速 ← 相対反応速度 → 遅
o-,p-	$-N(CH_3)_2 > -NR_2 > -OH > -OR$ ここまで非常に速い $> -NHCOCH_3 >$ アルキル $> -X > -C_6H_5$
m-	$-NO_2 > -CN > -SO_2OH > -COR > {}^{+}NR_3$

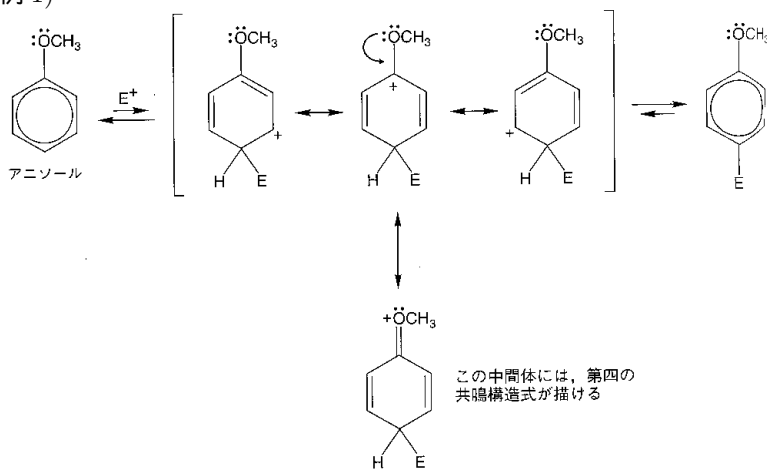
※ -COR:R= アルキル $>$ OH $>$ OR $>$ NH_2 / 他 Cl, アリル etc.



このようにして、$AlCl_3$ は生成物と結合したあと H_2O で加水分解され、$Al(OH)_3$ になってしまう。つまり、$AlCl_3$ は触媒でありながらベンゼンと等モル量以上入れておかねばならない。

2.5.2 配向基と安定性・反応性

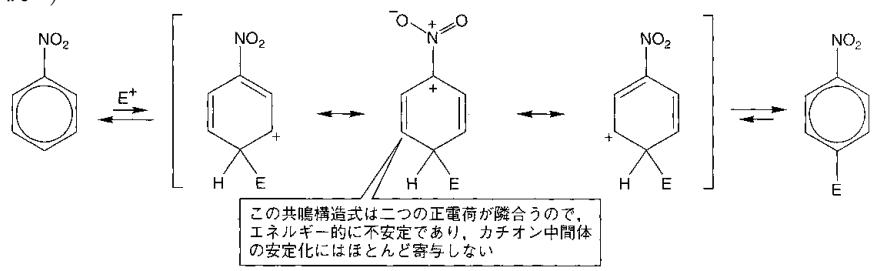
ベンゼン環に置換基を二つ導入するとき、置換位置は o-, p-, m-があるのは知ってるよな。で、一つ目の置換基によって二つ目の置換位置に o-,p-位を好むものと m-位を好むものがある。(Table2.4) を参照のこと。
さて、表をみて分かるように m-配向基のついたベンゼンの置換反応は遅い。これは m-配向基は電子吸引基だからベンゼン環の π 電子密度を下げてしまい、結果置換反応が遅くなるせいである。
ではなぜ m-,o-,p-の位置が限定されるのだろうか。これは、できる中間体の安定性を考えれば理解は難しくない。ポイントは o-,p-置換を考えたとき、ヘキサジエニルカチオン中間体 (遷移状態は 3 通り考えられる) でできた 正電荷 (正電荷を帯びられる炭素は 3 つあるよね) が 一番目の置換基と向き合った とき安定化するか否か。
o-,p-配向基の場合はそこで 4 つ目の共鳴構造を考えることができ、m-配向基の場合は一番目の置換基のうちベンゼン環についている原子が正電荷を帯びているせいで電荷が反発し、不安定化する[29]。
いくつか例をみれば分かるよね。
例 1)



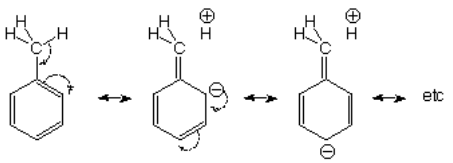
アニソールの場合。置換基と正電荷が向き合うとき第 4 の共鳴構造。

[29] 最後かなり先生は急いでいたので、たぶんそういうことだと...

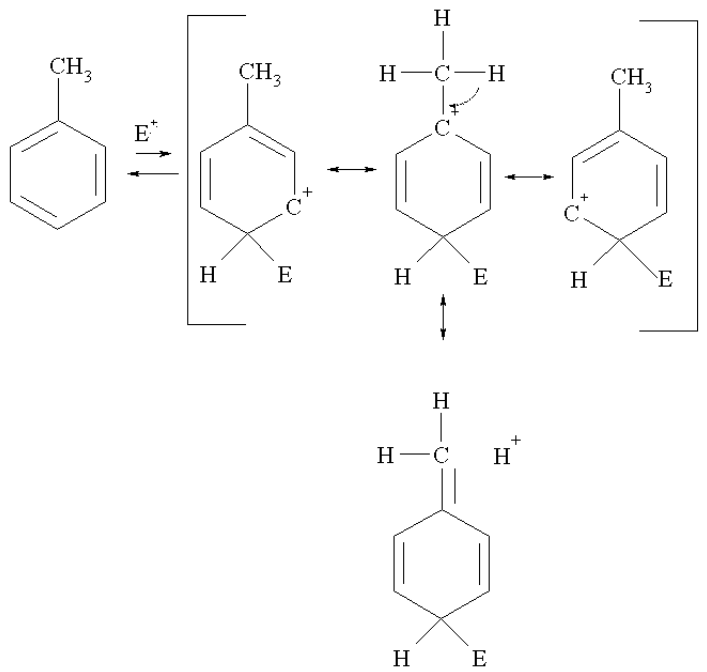
例 2)



ニトロベンゼンの場合。ニトロ基の N は後ろの O との電気陰性度の関係で δ^+ になっており、正電荷と向き合うと不安定。例 3)
再び電子供与性基。アルキル基が電子供与性の o,p-配向基のところに書いてあるのはなぜだろう。これは、超共役を使って説明できる。
電子供与性であることは、



この共鳴式で分かるだろうし、例 1,2 と同じ説明方法で o,p-配向であることを説明するとすれば、



ポイントは、第 4 タイプの中にある C-C 二重結合。ここで二重結合を形成しているのは、sp^2 混成軌道 $\times 2$ **ではない!!** 完全に脱離はしていないプロトン[30]へと向いている sp^3 混成軌道と環の側の sp^2 混成軌道の結合と、σ 結合をあわせて二重結合として書いてある。
まあ、超共役による作用は非共有電子対による作用に比べれば小さいので、アルキル基はそれほど o,p-配向が強くはない。

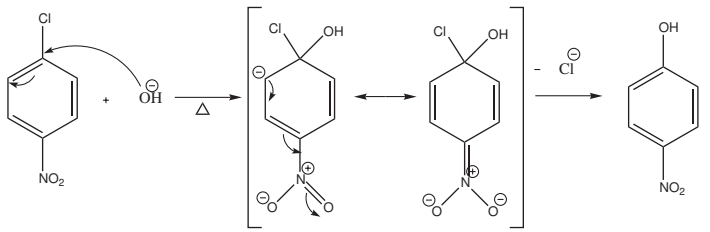
ちなみに、o,p-置換する場合、p-置換生成物がより多くできることが多い。これは、o-だと立体障害があり得るため。

[30] 原子が動いてしまったら共鳴ではない。

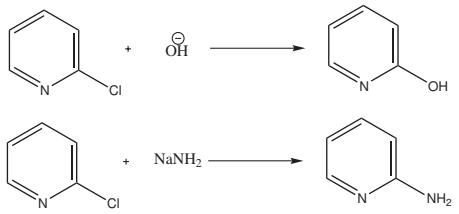
2.5.3　芳香族求核置換反応

S_N2 反応

電子密度の高い芳香族で求核置換反応は珍しいが、電子吸引性基で電子密度が下がったベンゼン環についてはこの限りでない。ちょうど電子密度が下がる点に Leaving Group がついている、下の例のような都合のよい場合があれば。

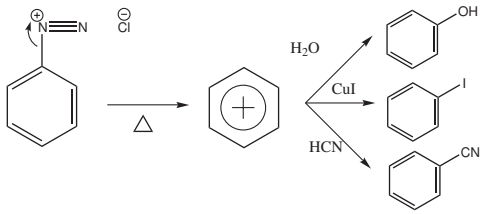


ピリジンの N の隣でも S_N2 反応が起こりやすい。



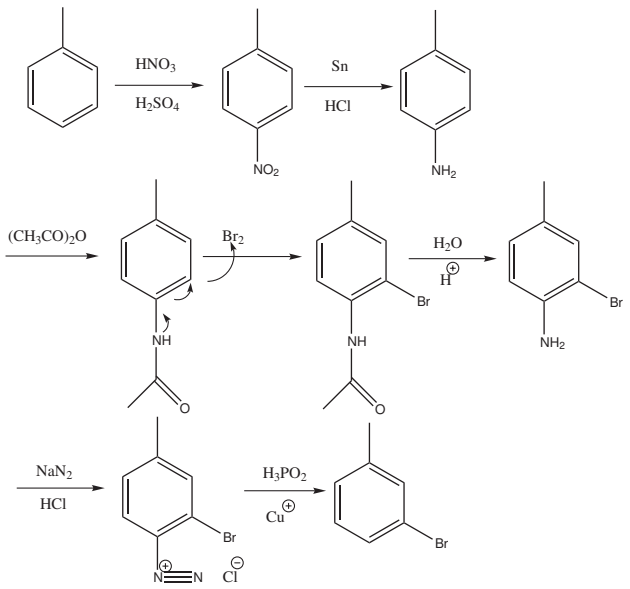
S_N1 反応

Sandmeyer 反応。



CN は Cl と似たような反応をする。

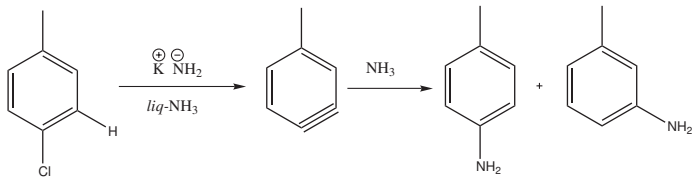
Sandmeyer 反応　例として m-ブロモトルエンを合成してみよう。



ニトロ化して、還元して、アミドにして、その電子供与性を利用して臭素と反応させて、加水分解して、ジアゾニウム塩にして、銅イオン存在下で次亜リン酸と反応させる。次亜リン酸は $H^{\ominus}$ を $Ph^{\oplus}$

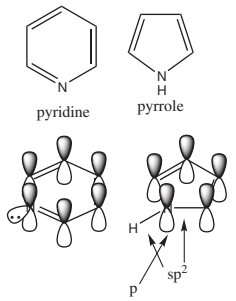
脱離-付加

アルカリ金属を用いた還元反応の要領で、最初は液体アンモニアと K を用いて還元するとベンジン (Benzyne) の誘導体ができる。これにアンモニアが付加。



2.5.4 ピリジンとピロール

ピリジンは六員環、ピロール (pyrrole) は五員環。いずれにしても $4\pi+2$ の共役系である。



N の反応性・塩基性はどうなっているだろうか。上図で分かるように、

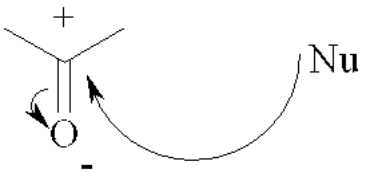
ピリジン (電子 2 個余ってる) > ピロール (全部使われてる)

似たような絵で描いてあるけれど、共役系に供出している電子数は、ピリジンは 1 個、ピロールは 2 個だよね。

2.6　ケトン・アルデヒドの反応

2.6.1　総論

反応は以下のような求核付加反応。



カルボニル基は、O の電気陰性度で C が δ^+ になっている。そこに様々な物質が付加する。

カルバニオンの反応

さて、様々な物質といっても、一番付加させたいのはやっぱり炭素だよね。つまり、もう片方は C^- にしたいわけ。
で、使うのが 塩基。
グリニャール、アルドール、Michael、Reformatsky、Claisen 縮合、Perkin 反応、Knoevenagel 反応などなど、以下で紹介する反応の考え方は結局全部同じ。
使う塩基は、強い順に

$$\begin{cases} R-Li \\ R-MgX \end{cases} > \begin{cases} NaH \\ NaNH_2 \\ LiN(CH(CH_3)_2)\,(LDA) \end{cases} > \begin{cases} NaOR \\ NaOH \end{cases}$$

といったもの。強いものは直接有機金属試薬の反応に使えるし (このときカルバニオンは安定化されない)、弱いものはカルボニルの α 炭素と反応してエノラートアニオンを作ったりする (このときカルバニオンは安定化)。

エノラートアニオンの強さの順位は、

$$^-CH_2COCH_3 >^- CH_2COOR >^- CH_2CONR_2$$

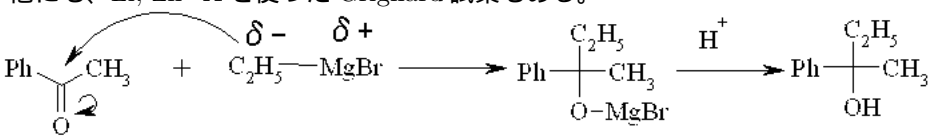
となっている。p.75 にあるように、pK_a で説明するのが手軽。

2.6.2　Grignard 反応

Grignard 試薬は、R の部分が δ^- になっている、非常に強い塩基・求核剤。
例えば、

$$R{-}Br + Mg \longrightarrow \overset{\delta^-}{R} \leftarrow - \overset{\delta^+}{Mg} - Br$$

のようにして作る[31]。
他にも、Li, Zn−X を使った Grignard 試薬もある。



このように、高級アルコールを合成するときに使われる。ただ、1,2 級は還元で作れるし (還元すると水素が入るから、3 級はさすがに無理)、1 級については還元の方が楽。

[31] ちなみに、乾燥エーテル中で反応させる。これは、エーテルの O が持つローンペアが Mg を安定化するからである。乾燥とついているのは、Grignard 試薬が水と激しく反応して分解してしまうから。

2.6.3　カルボニルまわりの酸化反応

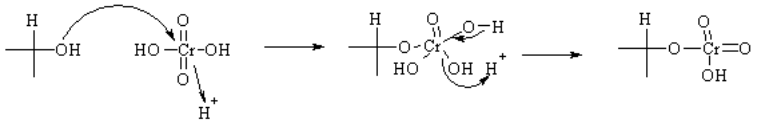
酸化剤としては、

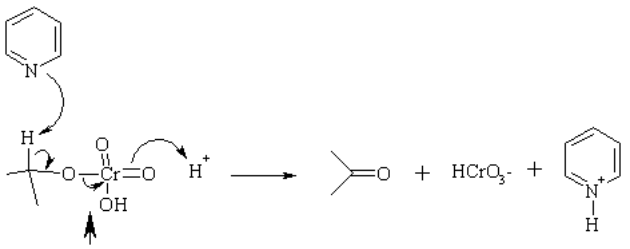
- 金属酸化物 $\mathrm{Cr^{VI}O_3}$, $\mathrm{Mn^{IV}O_4}^-$
- その他の酸化物$\mathrm{Me_2\overset{DMSO}{S}{\rightarrow}O(Me_2S^+O^-)}$[32], $\mathrm{IO_4}^-$, $\mathrm{O_3}$

アルコール→アルデヒド/ケトン

PCC,PDC による酸化 (クロム酸酸化)

過マンガン酸などの強すぎる酸化剤を使うと、否応なしにカルボン酸まで酸化されてしまう。アルデヒドで止める工業的な酸化法である。
使用するのは、PCC[33], PDC[34]。重要なのは 無水で反応させる こと[35]。
反応機構は以下の通り。アルコール性 OH を追い出せればいい、つまり脱離基にすればよいから、クロム酸とエステル化反応を行うのである。
よく見ると、カルボニル炭素の反応とのアナロジーが読みとれる。すなわち、「− 性をもつ炭素」...「− をもつ Cr」を、求核性のある OH が攻撃する。
クロム酸エステル形成



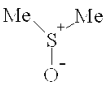


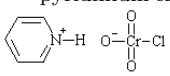
太矢印のところで酸化数が変化しているよね。

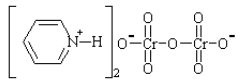
Swern 酸化

トリメチルアミン (TEA)$\mathrm{Et_3N}$ による塩基性下で、ジメチルスルホキシド (DMSO) とシュウ酸クロリド[36] からできた「− をもつ S」を含む中間体を、求核性のある

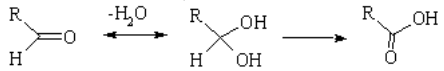
---

[32]


[33]pyridinium chlorochromate


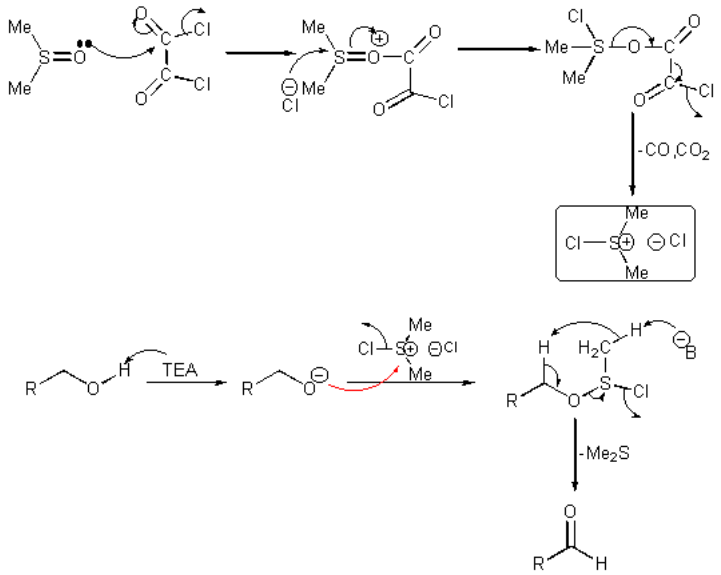
[34]pyridinium dychlorochromate


[35]無水でなければならないのは何故だろう。
これは、アルデヒドができても水和して下のように二級アルコールになってしまい、再びアルコール→アルデヒドの反応をした結果 (二級アルコールだから生成物はカルボン酸だよね)



結局カルボン酸になってしまうからである。アルデヒドで止められることができないのだ。
[36]塩化オキサリルともいう。

OH が攻撃する (前項と見比べよ)。



2 級アルコールのクロム酸酸化

反応機構は上記の通りなので省略。

$$R_1CH(OH)R_2 \xrightarrow{\text{Jones reagent}} R_1COR_2$$

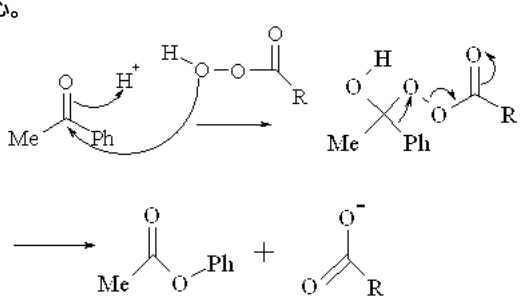
二級アルコールのアセトン溶液にジョーンズ試薬を滴下すると、ケトンになる[37]。
この方法だと、C=C 二重結合は酸化されない。
一級アルコールなら、カルボン酸になる。

アルデヒド/ケトン→カルボン酸/エステル

塩基性下で過マンガン酸や酸化銀 (銀鏡反応) と反応させる方法は基本。

Baeyer-Villiger 反応

ケトンを過酸 (またはペルオキソ酸) で酸化して、エステルを生じる反応である。
転位が起こる反応。



今回は非対称ケトンの官能基として、メチル基とフェニル基を例とした。そして、フェニル基が転位した。
これらの基の転位しやすさ (転位能) は、

$$3\text{ 級 (アルキル基)} > 2\text{ 級} \sim \text{フェニル基} \sim \mathrm{H} \gg 1\text{ 級} > \text{メチル基}$$

[37] ジョーンズ試薬

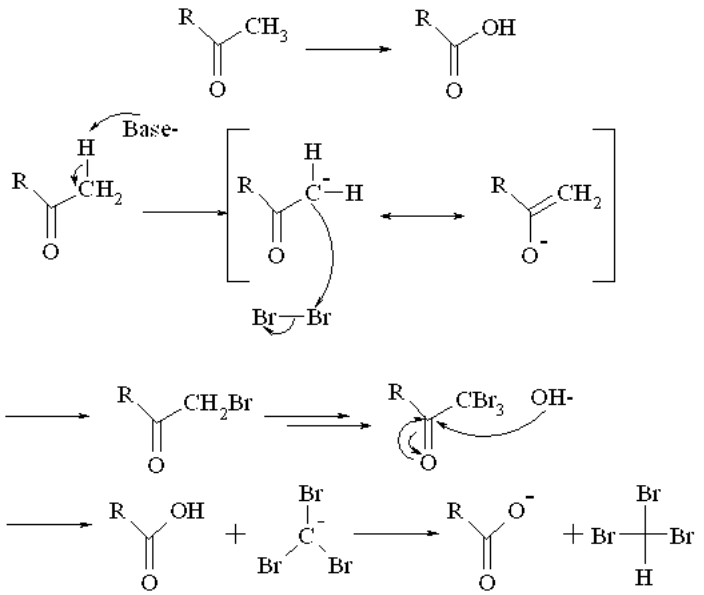
CrO_3 の dil-H_2SO_4 溶液 (H_2CrO_4)。 含 水 アセトン中で保存する。

のようになっている。$\sim$ のあたりは、専門書によって記述が違う。フェニル基とメチル基の比較であれば、O のローンペアと相互作用しやすい方ということで、π 軌道をもつフェニル基が優先して転位。

ハロホルム反応

ハロゲンを使ってメチルケトンをカルボン酸に酸化する反応。

α 位のプロトンを塩基で引き抜く。そこと Br_2 が複数回反応。で、優秀な脱離基ができるので、あとは OH でカルボニル炭素を攻撃して S_N2。

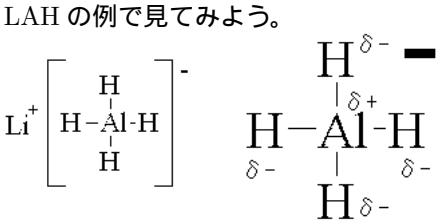


ここでハロゲンとして I_2 を使えば、生成するハロホルムはヨードホルムである (ヨードホルム反応:メチルケトンの検出反応)。

2.6.4 カルボニルまわりの還元反応

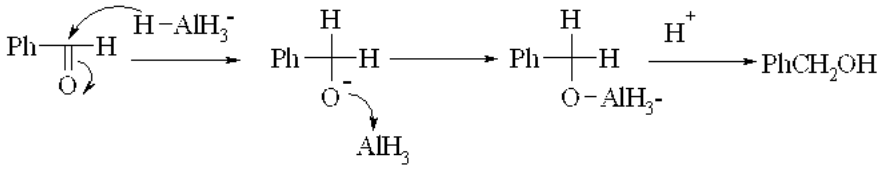
(乱暴ないいかただが)H を求核剤としてカルボニルの炭素にくっつけてしまえばいい。つまり、H が δ^- になっている試薬を使えば還元できる。

そこで、水素化硼素ナトリウム、リチウムアルミニウムのようなものを使う[38]。LAH の例で見てみよう。



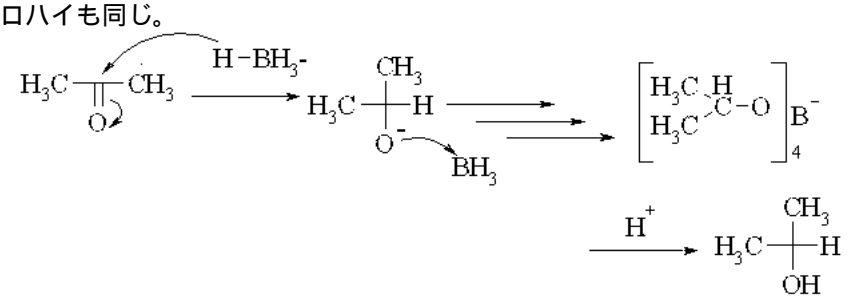
LAH の AlH_3^- で、H は δ^- となっている。ではこれでベンズアルデヒドを還元してみる。

[38] NaH, LiH などは、脂溶性の試薬を多く使う有機合成反応では使えない。



反応はジエチルエーテルやテトラヒドロフランなどの中で。δ^- になっている H が脱離して付加 (H^- が付加するわけじゃないので注意！)。
上の式では、一旦 AlH_3(フラン:空軌道を持つ) とついてからまた分解している。
実は、H^+ で分解する前の中間体はまだ、他のベンズアルデヒドと反応可能なのである。つまり、このままどんどん反応させていくと、

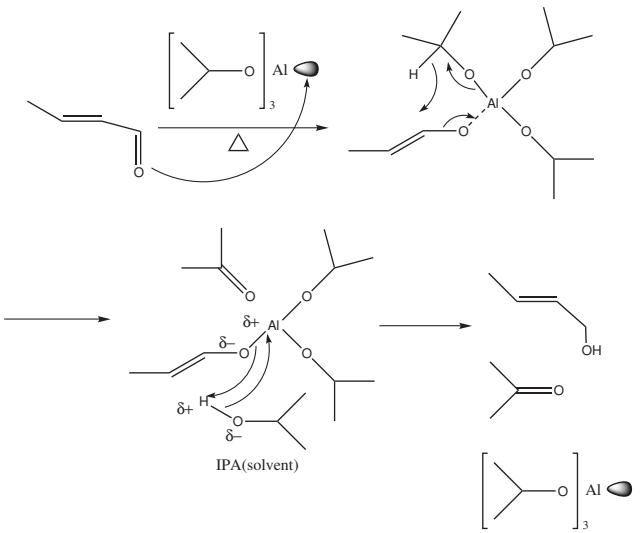
$(Ph(H_2O))_n\bar{A}lH_{4-n}(n=1,2,3,4)$
というアルコキシドができる。これも H^+ と反応してベンジルアルコールを生じる。
ボロハイも同じ。



ジメチルエーテルから IPA ができた。

Meerwein-Pondorf 還元

既出。溶媒でもある IPA と触媒を使ってアルデヒドを還元し、アルコール (とアセトン) を生じる反応。
例えばアルデヒドにクロトンアルデヒドを使った場合、以下のように反応する。
「6 員環遷移状態」を作るところがポイント。触媒は再生する。

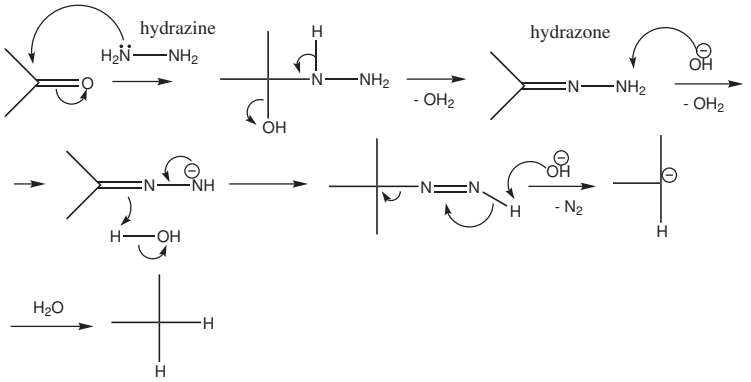


この反応は可逆反応。逆反応は Oppenauer 酸化という。平衡は、溶媒として IPA / Acetone を大量に入れて進めることで偏らせる。

Wolff-Kishner 還元

以下に出てくる 3 つは、カルボニル基を メチレン基に 還元する反応である[39]。

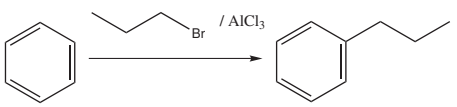
Wolff-Kishner 還元は、ヒドラジンと 塩基 を作用させてカルボニル基をメチレン基に還元する。ただし、カルボニル炭素の+性が弱いエステルは還元できないし、塩基を作用させると簡単に抜けてしまう $\alpha-$ プロトンを持つ化合物に使うことはできない。特にキラリティーが重要な化合物は H を一度抜いてしまうと、あとからどうやってもラセミ化してしまうので注意が必要。



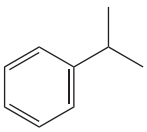
Clemmensen 還元

Zn(Hg)-HCl(強酸性) によるカルボニル基のメチレン基への還元反応で、芳香族環と共役したケトンの還元に適要できる。[40]この反応は酸性条件下で起こるので、塩基性下で行われる Wolff-Kisher 還元や中性下で行われるチオアセタールの Raney Ni による還元と相補的に用いられる。パラフィン系や炭化水素では収率

[39] カルボニル基をメチレン基に還元する反応の有用性
例えば、Friedel-Crafts アルキル化反応。

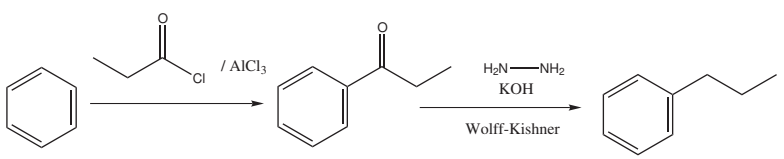


この反応では、反応生成物はこれだけではない。



もできてしまう。これは、付加するカチオンが

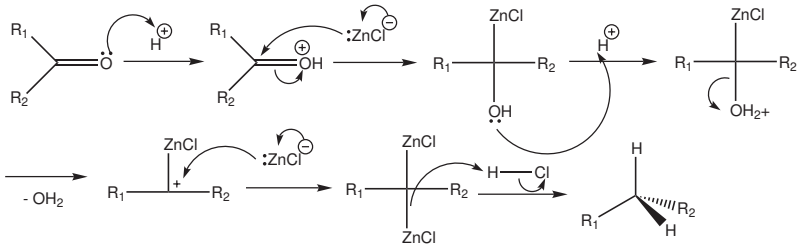
のように転位反応で平衡になってしまうからなのだ。
こうならないように、カルボニル反応でアシル化して、カルボニル基をメチレン基に還元するのだ。



このほかにも、いったんアルキル基がついたあとそのせいでベンゼン環の電子密度が増加し (アルキル基は電子供与性基だった)、さらにアルキル化が起こってジアルキル化合物が生成することもあり得る。
これも、アシル化を使えば防げる。電子供与性基じゃないからね。

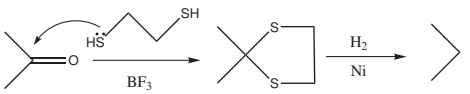
[40] 濃塩酸の代わりに無水酢酸や塩化水素を飽和したエーテル溶液を用いると非共役ケトンも還元できる。また亜鉛の代わりに電解反応を用いることができる。

が悪く生成物にオレフィンが混ざっていることが多い。



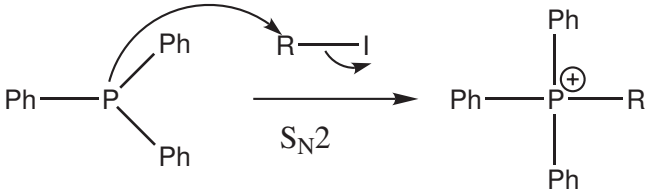
ジチオアセタールの還元

これは、上の二つ (Wolff-Kishner：塩基性, Clemmensen：酸性) と違って穏和な条件で進行するカルボニル→メチレンの還元反応。Raney Ni は、表面の水素で還元する。

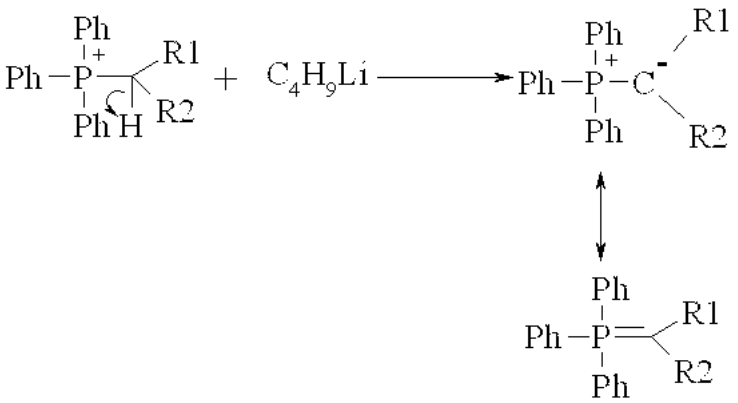


2.6.5 Wittig 反応

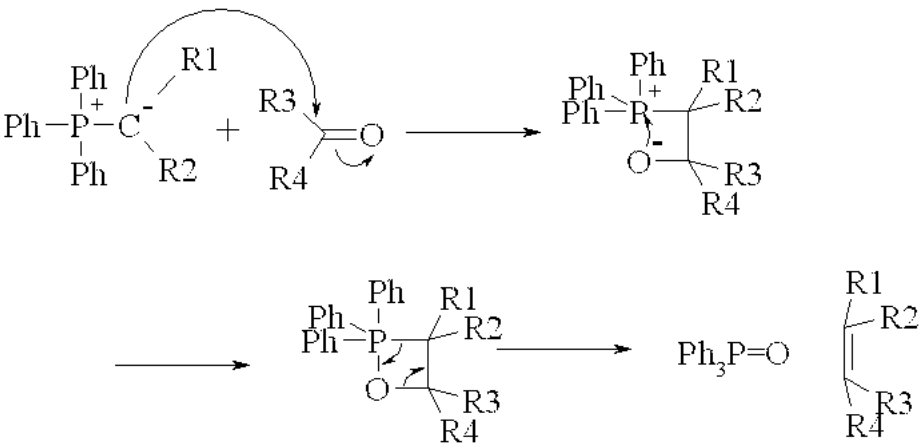
これは、5 価燐を使ってやはり C を δ^- にし、ケトンやアルデヒドのカルボニルの C と結合させるもの。2 重結合ができるのがポイント。
まずは一般式で。最初に触媒の生成。



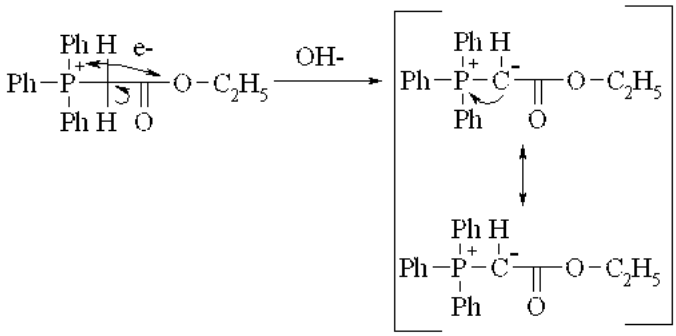
ホスフォニウム塩とアルカリの反応から。

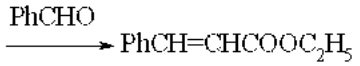


P^+ に電子が引き付けられているせいで、アルカリがプロトンを引き抜くのが容易になっている
そして、カルボニルの C に δ^- な C が付加するのはお約束。



試薬をエステルにすると、エステルの C=O に引かれてさらに、間の C の電子密度が下がり、H^+ が脱離しやすくなる。ただの OH^- で引き抜ける。

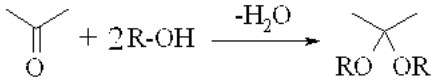




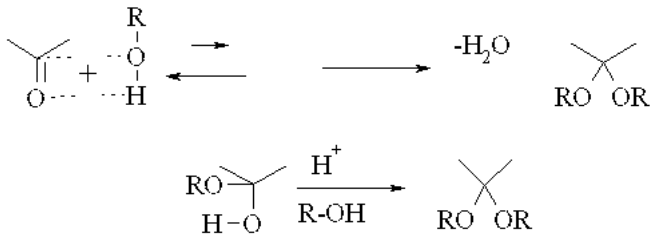
このイリドは安定で、取り出すことさえ出来る。後半の反応は上と同じなので略。

2.6.6 アセタール化反応

アルコールとケトンが、酸触媒存在下で、

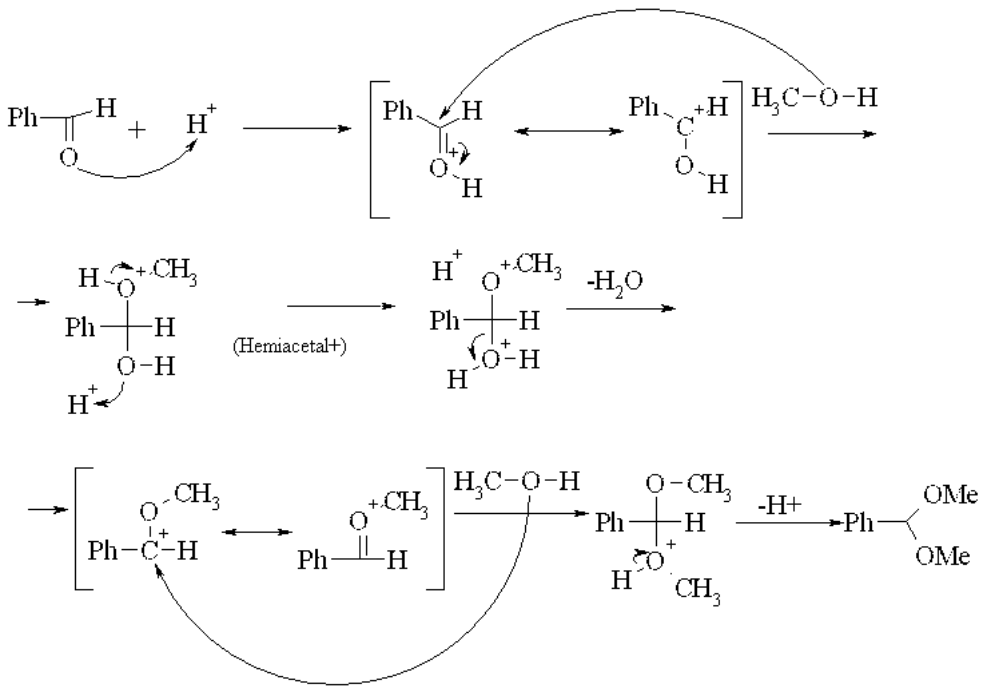


という反応をする。アルコールの水酸基を減らす (または保護：後述) ためにホルムアルデヒドで処理したりするのは、ビニロンの製造工程で有名。
もうすこし詳しく書くと、ヘミアセタールという中間体を挟んで 2 回に分けて付加している。



こんな感じ。酸触媒の働きまで合わせて全部記述すると、以下のようになる。
<u>全部可逆反応であることに注意！</u>

$$\mathrm{Ph{-}CHO} + 2\mathrm{CH_3OH} \xrightarrow{+} \mathrm{Ph{-}CH(OCH_3)_2}$$



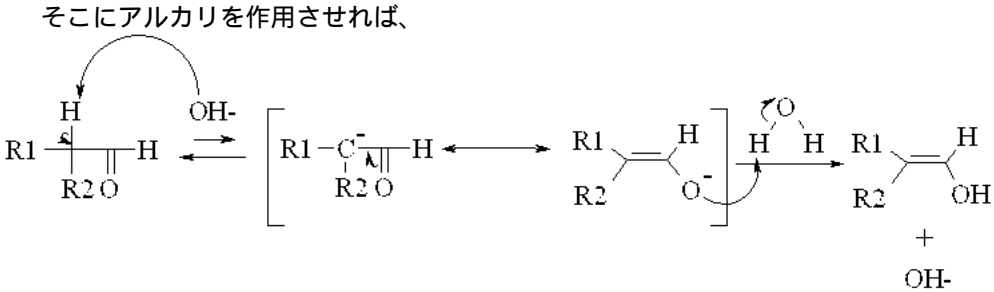
このようにして出来たアセタールは Grignard 反応や還元反応に対して安定。で、さっき書いたとおりに可逆だから、途中で Grignard 反応や還元を使う反応で、カルボニルが攻撃されないよう保護したいときにも多用される。

2.6.7　アルドール反応

アルカリまたは酸の存在下でアルデヒド同士が反応して β 位に OH のついたカルボニル化合物 ($\beta-$ ヒドロキシアルデヒド) を生じる反応[41]。

前提-ケト・エノール互変異性

カルボニル基は隣の α 炭素を酸性にし、そこから H^+ を脱離させやすくしている。そこにアルカリを作用させれば、



このようにエノール[42]を生じる。途中でできているイオンがエノラート[43] ちなみに、(中性) イオンならエノラートの形がもっとも安定。

[41] カルボニルの隣の炭素が α 炭素。カルボニル基はこの α 炭素を酸性にする働きがあるのだったね (基本)。

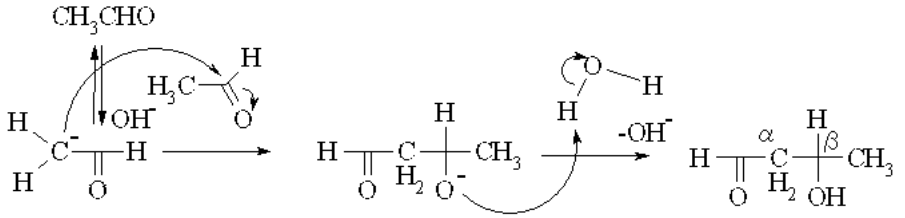
[42] en: 二重結合, ol: アルコール

[43] 中間体と遷移状態は違う。遷移状態は極大点、中間体は (たとえエネルギーが高くても) 極小点。ここでは中間体となる。

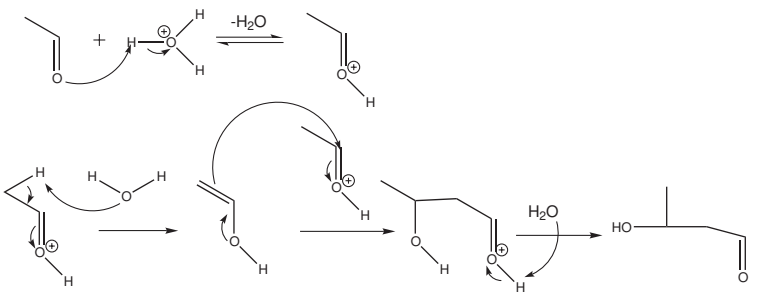
イオンでなければ、ケト形の方が安定[44]。

塩基性の場合

塩基触媒下で、アルデヒドから エノラートアニオン ができる。この C は非共有電子対をもち、これが残っているアルデヒドの C(O がついてるから+的) を攻撃して結合する。
たとえばアセトアルデヒド+$^{-}$OH の場合は、



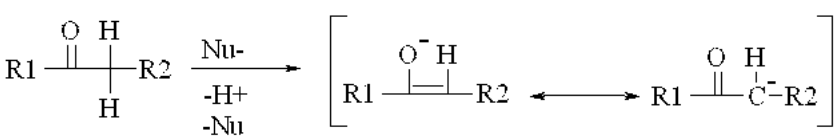
酸性の場合



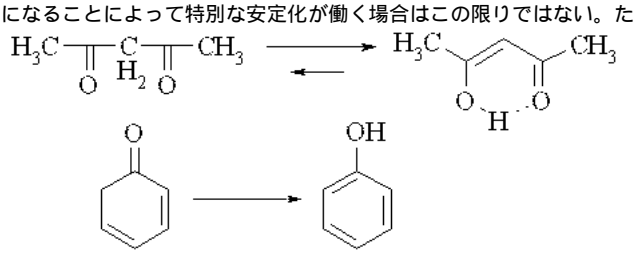
※ 図に書き忘れてしまったので補充。右側 (エノール異性体) の C=C 二重結合の π 軌道が、左のカルボニル炭素を攻撃した結果結合している。
ちなみに、生成物もアルデヒドだから、これもアルドール反応を起こしてしまう。なかなか生成物は複雑になる。

交差アルドール反応

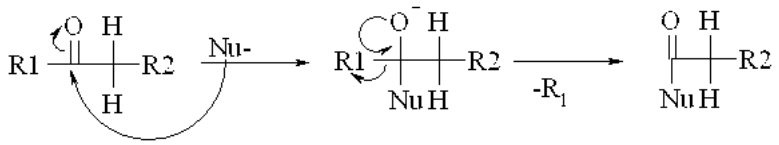
上の例では反応するアルデヒドは一種類であった。だが、別の種類を反応させたい場合もあるだろう。もし今まで通り反応させてしまったら、一回目の反応だけで $2 \times 2 = 4$ 種類もできてしまう。これはまずい。どうすればいいだろうか。
一般的には強いアルカリで一方のアルデヒドを完全にエノールアニオンにしておき、 そのあとでアルデヒドを投入するのがよい。
エノールを 100% にするためには、非常に強いアルカリを入れなければならない。しかし、強塩基は得てして強い求核剤。脱プロトン反応ではなく S_{N2} 反応が起こってしまったら元も子もない。すなわち、



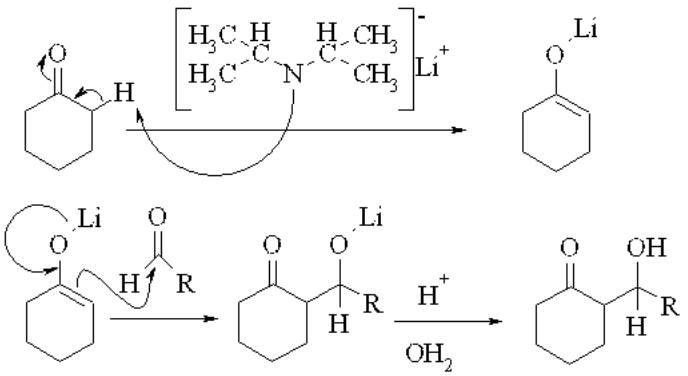
[44]エノール形になることによって特別な安定化が働く場合はこの限りではない。たとえば、



こうなるべきところで、



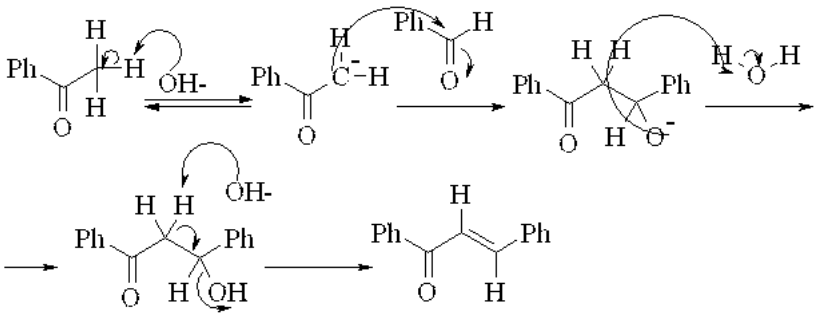
こうなってしまっては困る。
そこで、強塩基でありながら求核作用が弱く、また非常にかさ高いせいでカルボニルの C をうまく攻撃できないリチウムジイソプロピルアミド(LDA)や、水素化ナトリウムなどを使ってエノールを作る。
さて、シクロヘキサノンからエノールを作ってアルデヒドと反応させてみよう。



さて、例外的に複数の生成物が (あまり) できない場合がある。

例 1) アセトフェノンとベンズアルデヒドとの反応。

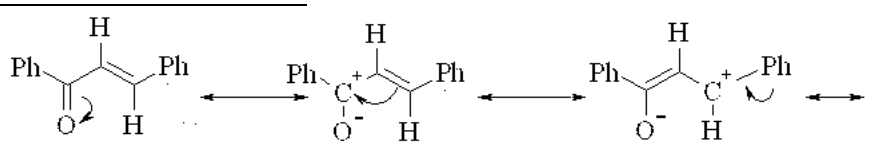
- ベンズアルデヒドは C=O にフェニル基が直接付いているため、 α 炭素から H^+ を奪うことができない $\Rightarrow$ エノラートになるのはアセトフェノンのみ。
- エノラートが攻撃するとき、ベンズアルデヒドの方が、アセトフェノンよりもメチル基分だけ立体障害が少ないので、反応が速い。



最後に脱水しているのは、脱水するとベンゼン環からの広い共役系でエネルギー的に非常に安定になるため[45]。生成物はカルコン。

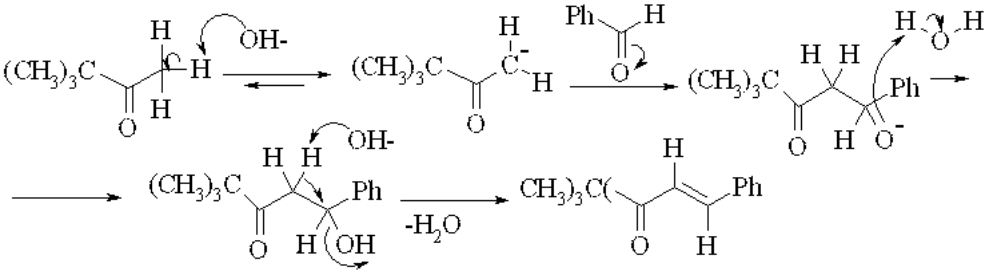
例 2) クライゼン・シュミット縮合 ($t-$ ブチルメチルケトンとベンズアルデヒドとのアルドール反応)

- ベンズアルデヒドは C=O にフェニル基が直接付いているため、 α 炭素から H^+ を奪うことができない $\Rightarrow$ エノラートになるのは $t-$ ブチルメチルケトンのみ。



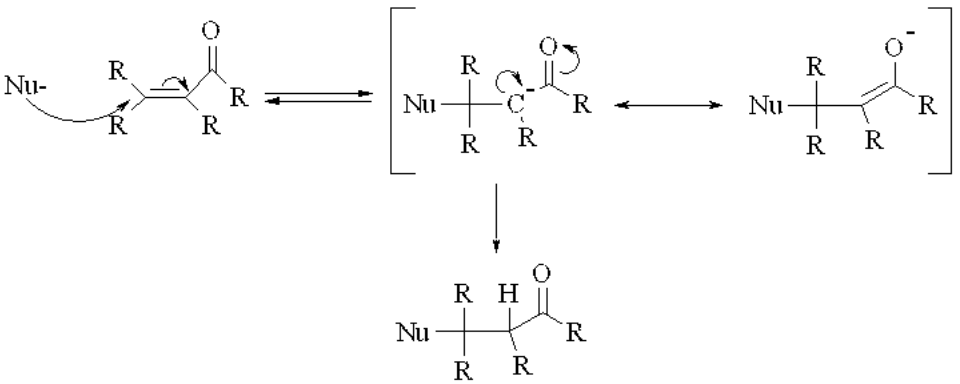
[45]

- エノラートが攻撃するとき、ベンズアルデヒドを攻撃する。$t-$ ブチルメチルケトンとベンズアルデヒドの共鳴効果を比べると、メチル基の供与性よりもフェニル基の供与性の方が遙かに強い。ベンズアルデヒドの方がカルボニルの O の反応性が格段に高いのである。



2.6.8 Michael 反応

狭義では $\alpha,\beta-$ 不飽和カルボニル化合物[46]にエノールが付加する反応である。広義ではエノール以外の求核試薬が付加する場合も含まれる[47]。
求核剤と $\alpha,\beta-$ 不飽和カルボニル化合物が反応する一般式は次のようになる。



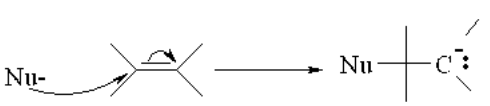
普通はカルボニルには 1,2-付加するはずだが、ここでは 1,4-付加している。その理由を考えよう[48]。1,2-付加と 1,4-付加を決定している要因とはなんだろうか。

1. HSAB
   求核試薬は弱酸のイオンである。つまり、Soft な酸。

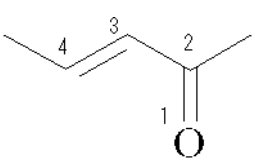
   - 1,2-だと、C=O がつよく分極→比較的 Hard
   - 1,4-だと、C から O へ続く共役系→ Soft

   というわけで、1,4-が優先。

[46] 上でやったカルコンもその一例。
[47] 普通の二重結合には、求核試薬が付加することはない。求核剤が付加した段階でできる中間体の安定性を考えればよい。

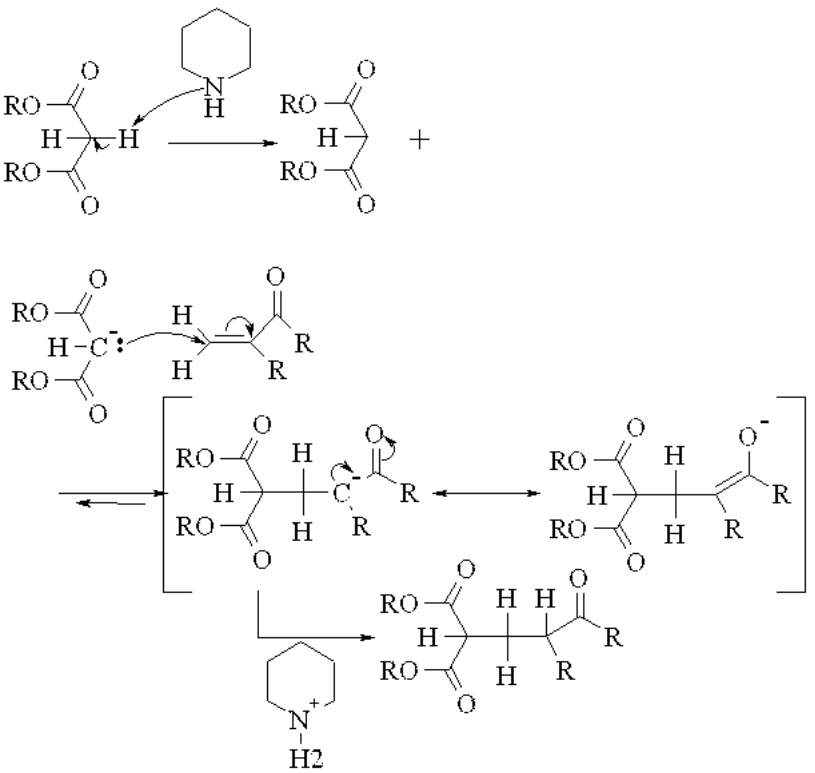


この中間体は、これに H をつけたアルカンが、大体 $pK_a \gtrsim 60$ というほどの弱い酸 (電離するとすごく不安定) であることから、ほぼあり得ない。
[48] 原子にふる番号は下図の通り。



2. 立体障碍
   これは必ずしもというわけではないが、カルボニルのまわりが混み合っていたら 1,4-が優先するよね。

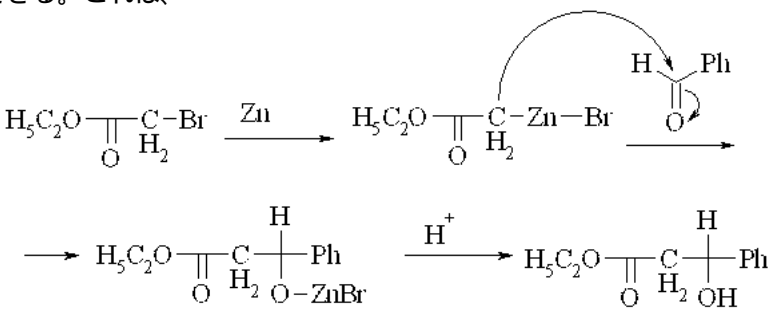
活性メチレン誘導体をピリジンでエノラートにし、それを別の $\alpha,\beta-$ 不飽和カルボニル化合物と反応させると、



こんな感じ。

2.6.9 Reformatsky 反応

カルボニルの α 炭素の隣に Br が付いている場合、Zn を触媒として加えることで Grignard 反応に似た、「金属挿入 $\rightarrow$C が δ^- $\rightarrow$ 付加」という反応を起こさせることができる。これは、



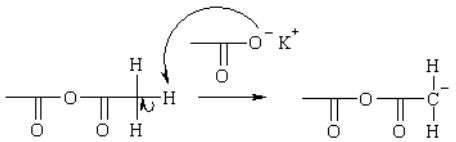
同じような反応が Grignard 反応でもできそうなものだが、上の例のようなエステルとも Grignard 試薬は反応してしまうので、望みの結果が得られないのである。
Zn は Mg と比べてイオン結合性が低いから、グリニャール試薬ほど強い反応性は持たない。

化学種	Grignard	Reformatsky
アルデヒド、ケトン	○	○
エステル、アミド	○	×

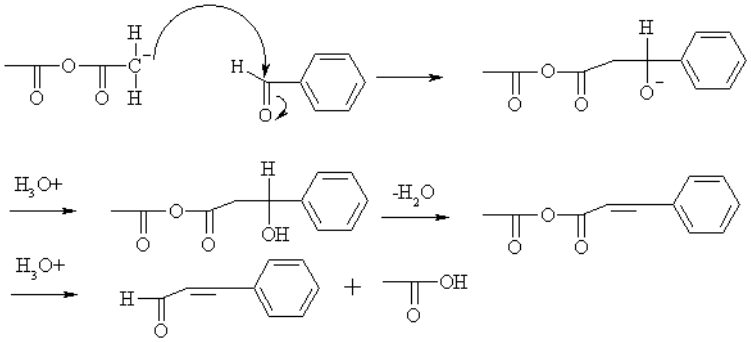
生成物質は $\beta-$ ヒドロキシエステル。生体物質の合成によく使われる反応である。

2.6.10 Perkin 反応

塩基性下で、ベンズアルデヒドと無水酢酸からケイ皮酸が合成できる。
まず塩基との反応。塩基は当然のごとく $\alpha-$ 炭素を引き抜こうとするが、$\alpha-$ 炭素は無水酢酸にしかないから、無水酢酸から引き抜く。



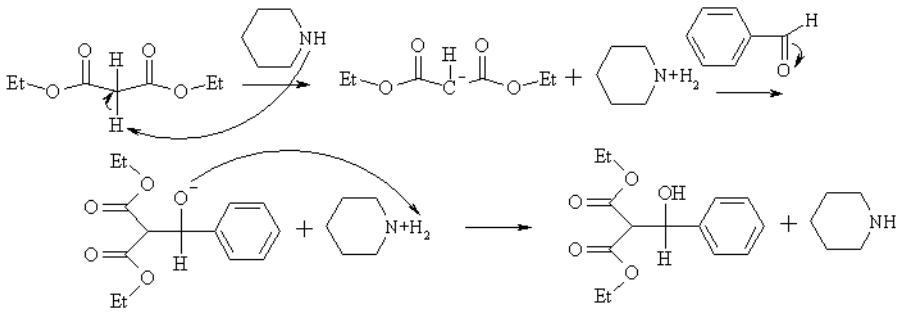
酢酸カリウムが塩基。
さて、カルバニオンができたからあとはカルボニル炭素を攻撃する。
無水酢酸は、C-O-C の酸素が持っているローンペアによって、O=C-O-C=O が共役するので安定。すなわち、カルボニル炭素がもつ $\delta+$ 性が小さいのだ。
というわけで、カルバニオンはほとんどベンズアルデヒドを攻撃する。



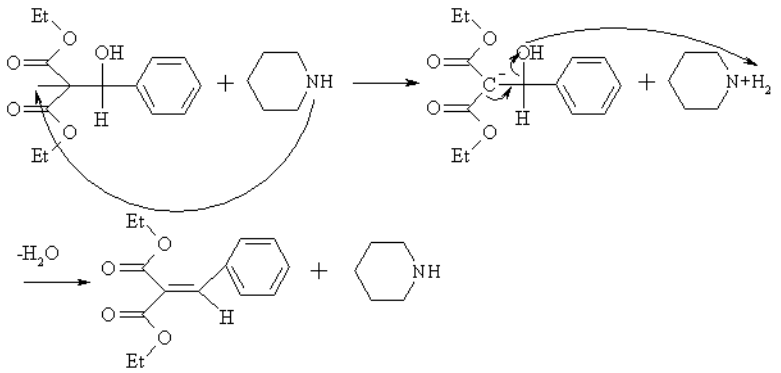
あとは脱水で共役系ができて (α, β 不飽和カルボニル化合物だった)、加水分解で酢酸が抜ける。

2.6.11 Knoevenagel 反応

ジケトン (または類似化合物) からカルバニオンを作り、他のカルボニル炭素を攻撃させる反応。
二つのカルボニルの間にある炭素からは、弱い塩基でも簡単にプロトンを奪える。結合した後は、脱水する場合もしない場合もある。
ここでは、典型的な例としてマロン酸ジエチルとベンズアルデヒドの反応を紹介する。塩基はピペラジン。

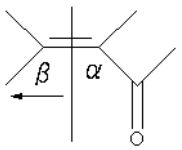


実際カルバニオンが攻撃して、その後脱水しているだけなんだが、後半の式がちと複雑。
下段では、O^- が塩基から H を奪う。これは、ピペラジンの N のローンペアよりも、O^- のローンペアの方が強い塩基性を持っているから。
で、今度はまたピペラジンが α から水素を奪回して、最後に OH がピペラジンから H を奪って水として脱離する。



わざわざ弱い塩基を使っているのは、いたずらに系の反応性を上げると系の温度が調整しにくくなるからである。
α 水素の pK_a が小さければ (両方にカルボニルがついているから、アルデヒドやケトンよりずっと小さい)、弱い塩基を使ってもプロトンとして奪うことができるんだね。

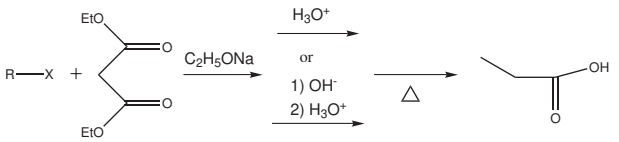
さて、Reformatsky, Perkin, Knoevenagel で出てきた α, β 不飽和カルボニル化合物の逆合成を考えてみよう。



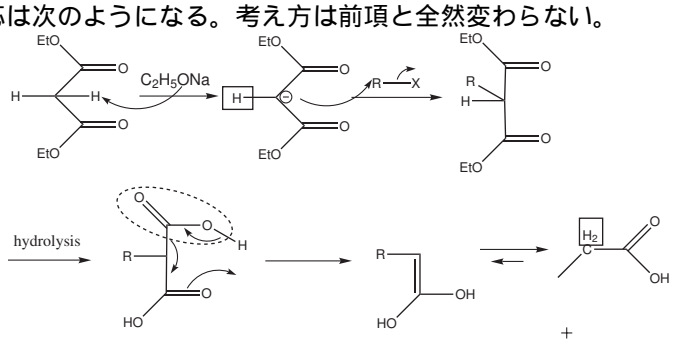
今までの反応式をよく見れば分かるが、図中の C=C 二重結合のところでくっつけて作っている。二重結合の、カルボニルと逆側がもとケトン/アルデヒドだったところ。

2.6.12 マロン酸エステル合成

ジケトンの話の流れで。もうひとつ。



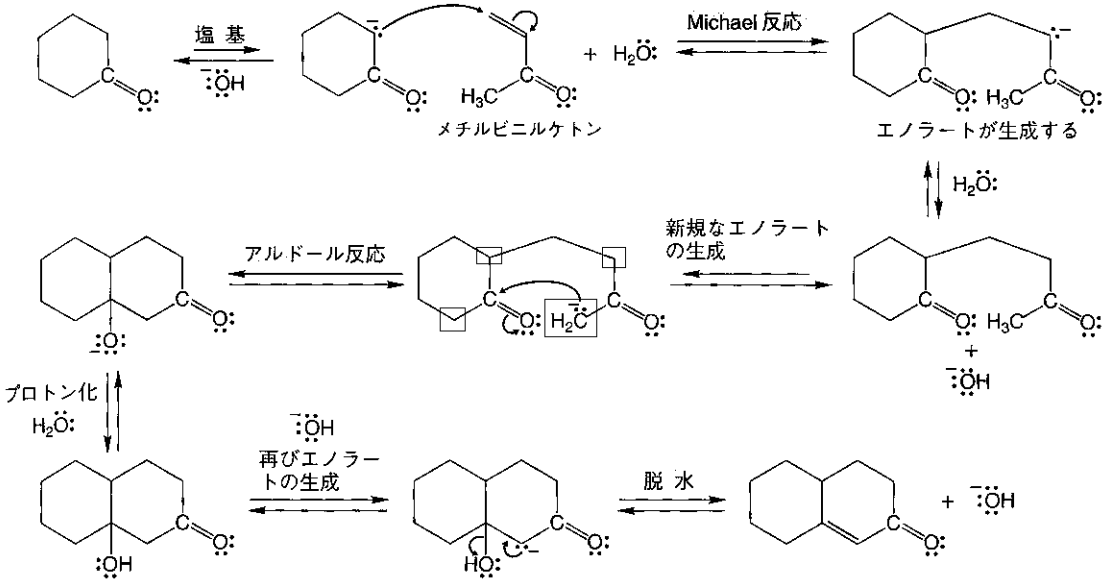
マロン酸エステルを使って、R の炭素数を 二つ増やす 反応である。
反応式で「酸+加熱 or アルカリ→酸」となっているのは、エステルを加水分解するということね。
実際の反応は次のようになる。考え方は前項と全然変わらない。



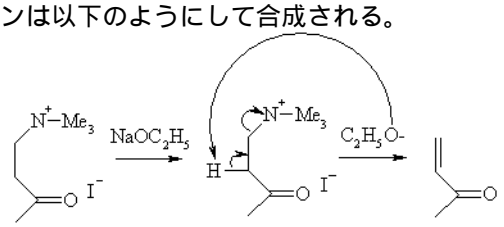
途中で脱炭酸反応が起きている。枠をつけた水素はそのまま維持される。他の置換基にしてしまっても可。

2.6.13 Robinson 環化

これは、Michael 反応とアルドール縮合の複合反応である。
塩基は $NaOC_2H_5$(ナトリウムエトキシド) などを使用。

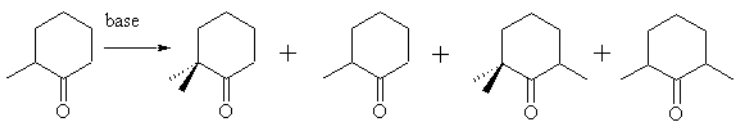


2 段階目のカルバニオン生成では、□ で囲った 4ヶ所がカルバニオンになりうるが、反応速度で考えれば図で実際に反応しているところのみ。
メチルビニルケトンは以下のようにして合成される。

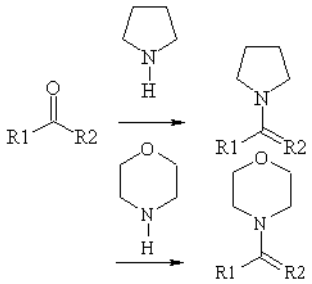


2.6.14 エノラート等価体

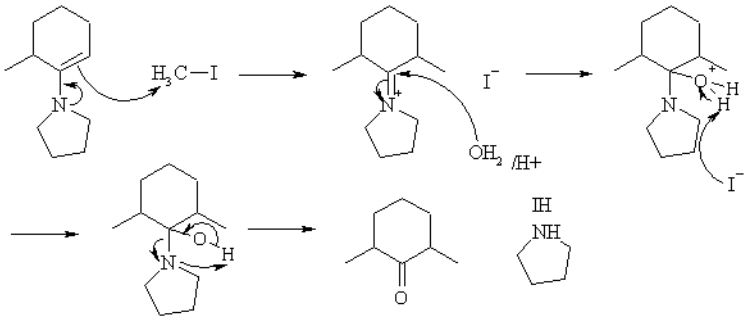
2-ビニルシクロヘキサンに塩基を作用させるとき、カルボニル炭素の両端からプロトンを引き抜くことが可能である。

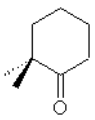


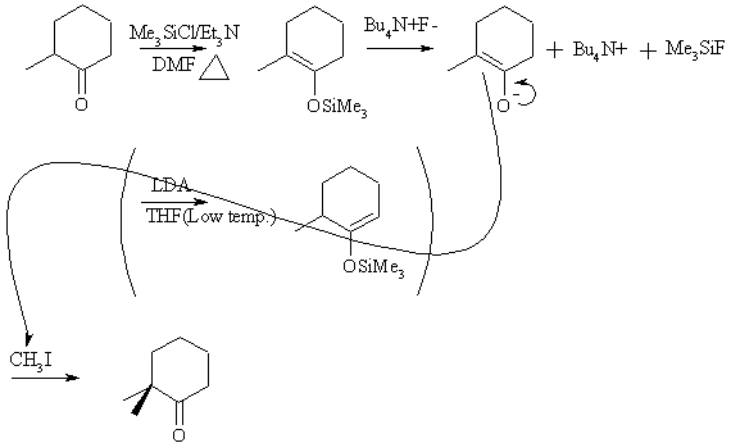
これだけいろいろな生成物ができてしまう。そこで、エナミンを利用して選択的に合成することを考える。
カルボニル化合物を使って合成するとうまくいかない場合に、エナミンはよく使われる。



ケトンに (酸性下で) ピロリジンやモルホリンといった第二級アミンを作用させることによって、合成される。エナミンは蒸留生成可能
これを使って反応させてみよう。



では、  を選択的に作りたかったらどうすればいいだろうか。



熱力学的支配で生成するエノールシリルエーテルを作り、Si と F の親和性が高いのを利用して反応させる。

2.7　カルボン酸誘導体の反応

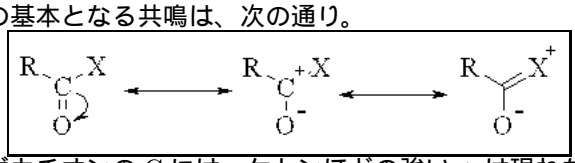
2.7.1　概要

カルボン酸誘導体と反応性

	$RCOCl$	$(RCO)_2O$	$RCOOR'$	$RCONR'_2$	
不安定	酸塩化物	酸無水物	エステル	酸アミド	安定
⟵	HCl	$RCOOH$	$R'OH$	R'_2NH	⟶
	(-7)	(4∼5)	(15∼16)	(∼38)	

ちなみに、RCO はアシル基。HCO になるとホルミル基。

これら化合物の基本となる共鳴は、次の通り。



しかし、カルボカチオンの C には、ケトンほどの強い $+$ は現れない。

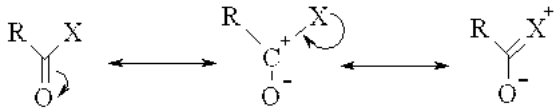
　反応は求核付加脱離反応である。これ重要。

安定性の議論は、この X が脱離したあとアニオンとして安定するかどうかの議論である。つまり、HX の pK_a が小さい方が X^- が安定、つまりカルボン酸誘導体が不安定ということになるね (上表参照)。

　また、共鳴効果と誘起効果の拮抗を考えてもこの安定性は説明できる。

表の左は電気陰性度の強いものがあるので、O と X によってカルボカチオンを一層活性化する (誘起効果:不安定)。

表の右はローンペアを使って



という反応が起きやすいのでカルボカチオンの$+$が X の方に移る (共鳴効果:安定)。

2.7.2　加水分解

$RCOCl + H_2O \longrightarrow RCOOH + HCl$

$(RCO)_2O + H_2O \longrightarrow 2RCOOH$

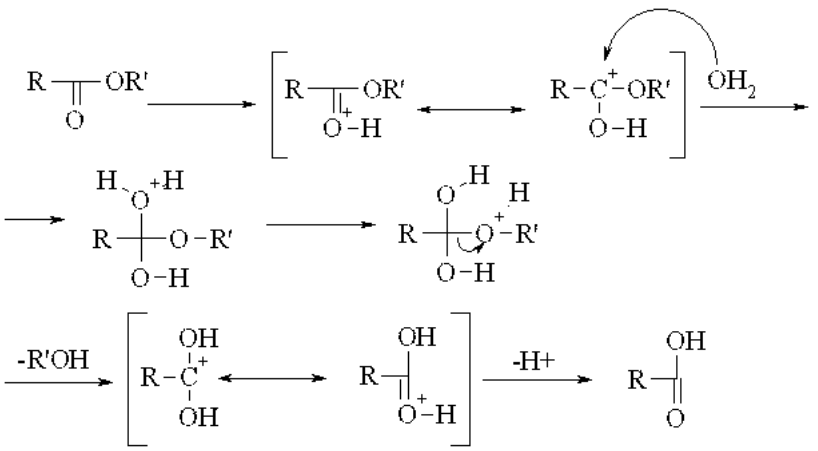
$RCOOR' + H_2O \overset{H^+ \text{ or } OH^-}{\longrightarrow} RCOOH + R'OH$

といった反応。

酸触媒の場合

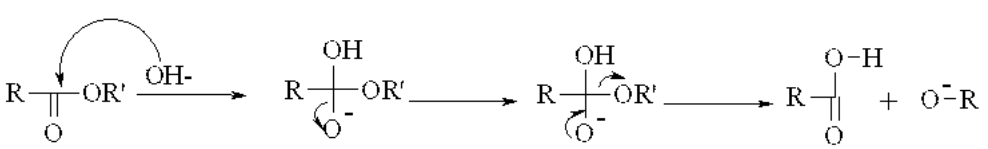
このときは完全な可逆反応。

$RCOOR' + H_2O \overset{H^+ \text{ or } OH^-}{\longrightarrow} RCOOH + R'OH$

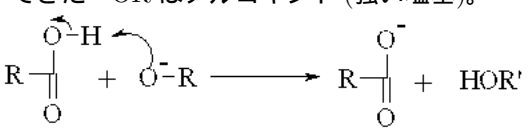


R′ と H を入れ替えてもすぐに逆反応の式に出来る。水が付加して、R′OH が脱離したのでこれは求核付加脱離反応。

塩基触媒の場合

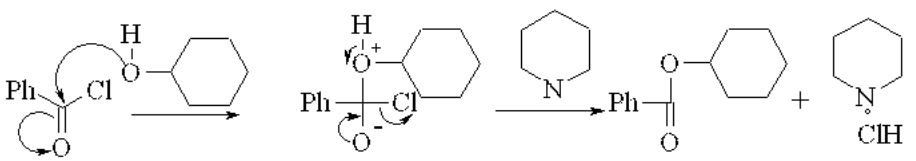


ここまでは可逆。できた $^-$OR はアルコキシド (強い塩基)。

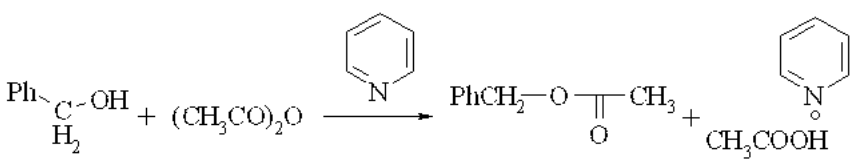


2.7.3　エステル化・アミド化反応

基本的な反応はカルボン酸とアルコール/アミンとの脱水反応なのだが、脱水反応だと平衡を進めるために原料のアルコール/アミンを溶媒として大量に入れなければならない。
高価/複雑な構造のアルコールではそうもいかない。そこで、活性の高い
酸無水物・酸塩化物 を利用して、反応を進める。
エステル化の例。ピリジンは出てきた塩基を中和して平衡を進めている。

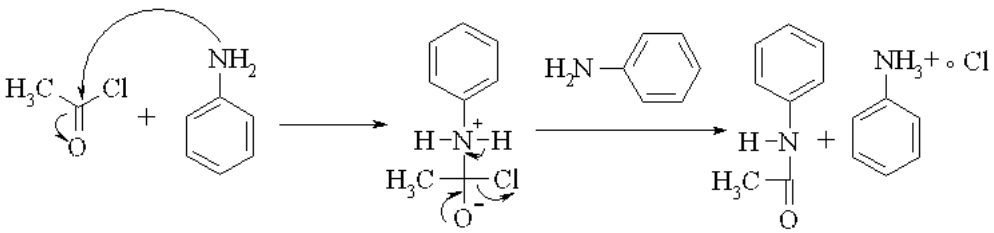


無水物を使ったエステル化も、同様のメカニズムで (書いてみれば分かる) できる。[49]

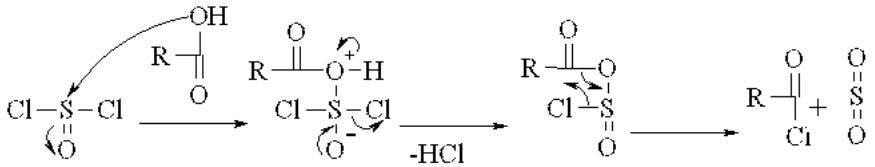


アミド化の例。ここではアニリンが塩基として、生じた HCl を中和している。中和しないと、HCl とアミンが反応してしまうので収率が下がるのだ。

[49] 無水酢酸の半分がピリジンと中和して捨てられてしまうので無駄が多い。それに、中和後の塩が邪魔になったりするらしい。



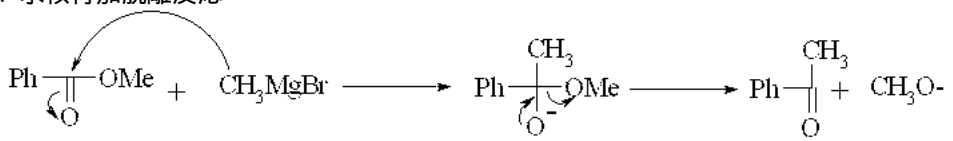
ちなみに、酸塩化物は塩化チオニルを使って次のようにやることが多い。



2.7.4 有機金属試薬との反応

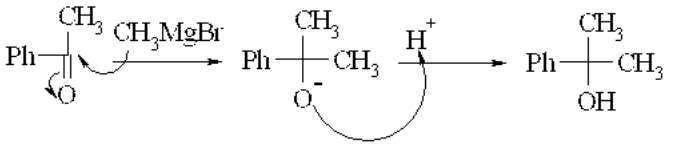
Grignard 試薬と二段階に渡って反応する。

1. 求核付加脱離反応



ここまででアセトフェノンができる。生成物がケトン/アルデヒドだから続いて反応。

2. 先述したとおりの Grignard 反応 (付加)

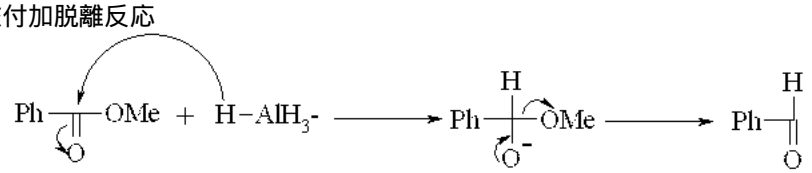


2 回同じものが付加するので、2 つ同じ置換基を持つ 2 級/3 級アルコール を作ることが出来る。
上の反応では 1 段階目よりも 2 段階目の方が速い。そのため、もし [エステル:Grignard 試薬=1:1] という条件で反応させると、エステルの半分だけが反応してほとんどすべて最終生成物まで達する。中間生成物で止まってしまうことはない。

2.7.5 還元

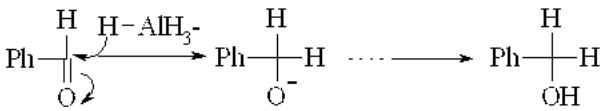
エステルの概要のところで説明したとおり、エステルのカルボニルの C の+性は、ケトンやアルデヒドのそれよりも低い[50]。
そのせいで、今回は ボロハイが使えない。LAH のみ。
反応は上とほとんど変わらない。1 段階目は当然求核付加脱離反応で、ケトン/アルデヒドが生成する。2 段階目は以前やったとおりの還元反応。

1. 求核付加脱離反応



[50]「C の+をもう一つくっついている O の上へと追いやった構造」と平衡にできるから、C に+が局在化しないのがその原因だったね。式で書けるように。

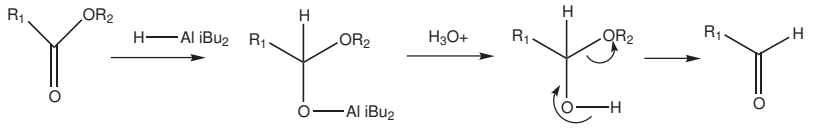
2. ケトンの還元反応



ちなみに、エステルではないが安息香酸の COO-H の $H(\delta^+)$ と LAH の $H(\delta^-)$ が H_2 として脱離し、残りの部分がくっついたあと、脱離してベンズアルデヒドとなり、以下同様にベンジルアルコールになるという反応もある。自分で式で書いてみよう。

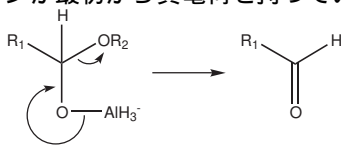
DIBAL-H(水素化ジイソブチルアルミニウム) による還元

エステルをアルコールまで還元せず、アルデヒドまで還元して止める反応。



[51]

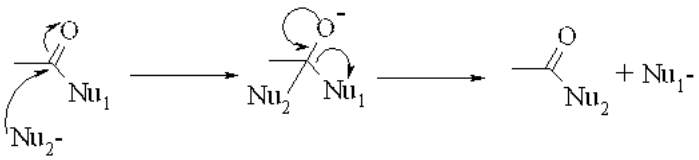
なぜ、LAH による還元と違ってアルデヒドで止まるのだろう。これは、O-Al iBu_2 が共有結合になっており、配位結合よりも強いからである。
LAH だと、配位するイオンが最初から負電荷を持っているため、酸を加える前に



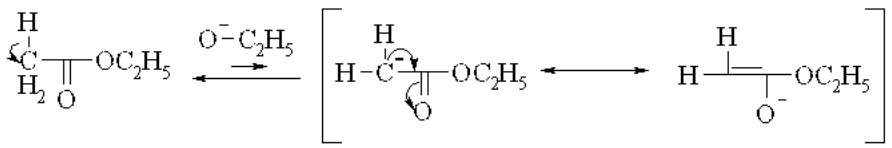
という反応が勝手に起こって系内でアルデヒドができてしまい、そこで再び LAH の攻撃を受けてアルコールになってしまう。

2.7.6 Claisen 縮合

アルドール反応のエステル版である。エステルの α 炭素はケトンやアルデヒドほど酸性が強くない。そこで、アルカリでプロトンを奪いにくく、エノラートも生じにくい。
おまけに、普通の NaOH などのありがちなアルカリを使ったらエステルが加水分解してしまうし、たとえ加水分解しないとしてもアルカリは求核剤であるから、

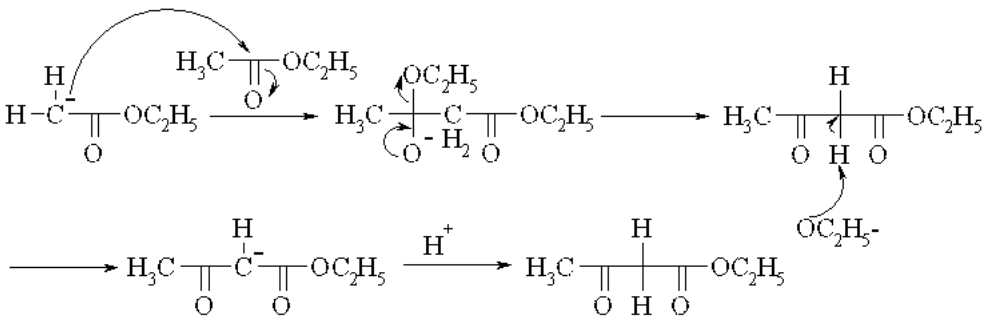


このように、塩基触媒によるエステル交換反応が起こり、これをもとにエノラートができるので生成物がめちゃめちゃになってしまう。そこで、エステルの Nu の部分 (OR 基) と、塩基触媒の OR 基を一致させなければならない。つまり、ここで用いる塩基はアルコキシドということになる。
では、酢酸エチルにナトリウムエトキシドを加えてエノラートを生じさせてみる。

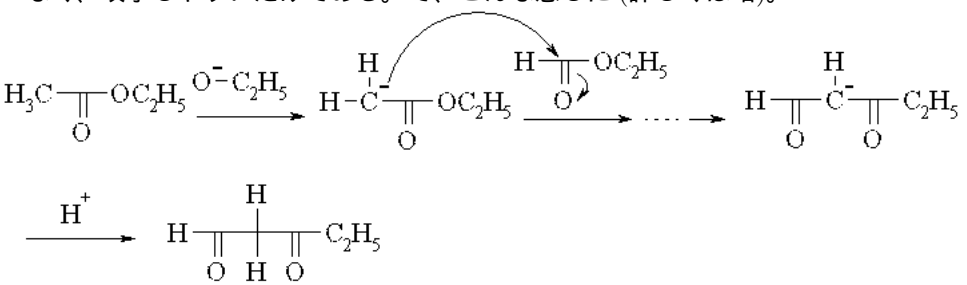


これが酢酸エチルを攻撃。お約束。

[51] 最後はヘミアセタールからアルデヒドになる反応。

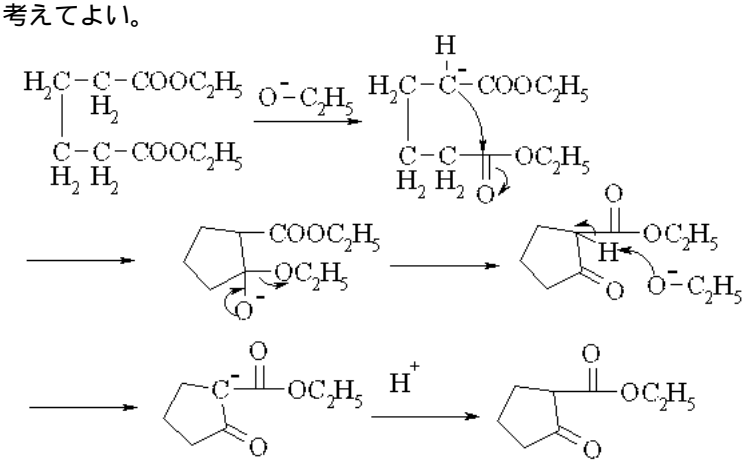


最後の行は生じた塩基 (アルコキシドアニオン) と生成物の活性メチレン (酸性強い) が中和する様子である。結局は H^+ で処理して元通り (アセト酢酸メチルができる)。
これもアルドール反応の場合と似た異種エステル同士の Claisen 縮合が可能。
(以下は読まなくても分かると思うけど)
ギ酸エチルと酢酸エチルを、ナトリウムエトキシドを入れて反応させると、α 炭素をもつ酢酸エチルからしかエノラートは生じない。
エノラートはギ酸エチルを主に攻撃する。これは酢酸エチルよりも立体障害が少なく、攻撃しやすいだけである。で、こんな感じに (詳しくは略)。



Dieckmann 縮合 (分子内 Claisen 縮合)

五員環合成などに重要な反応。分子内で起こりうる場合はほぼ 100% 分子内で起こると考えてよい。

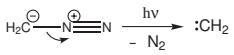


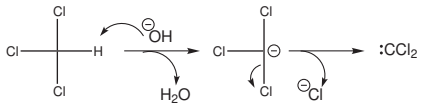
途中で活性メチレンが出来ているね。

2.8 カルベン

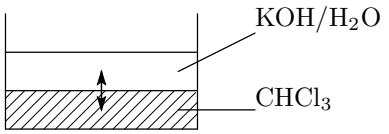
カルベンとは、<u>中性で 2 価の炭素活性種</u> の総称である。

2.8.1　カルベンの生成

- $CH_2N_2 \longrightarrow :CH_2(= \overset{\oplus}{\underset{\ominus}{}}CH_2)$
- 

- 

- クロロホルムの中に塩基を入れるためには、次のような方法を使う。



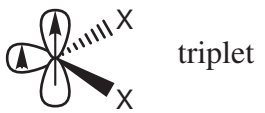
瞬間移動触媒

のような界面で、

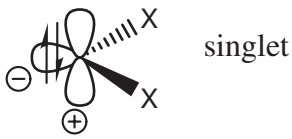
$$Bu_4N^{\oplus}I^{\ominus} + KOH \longrightarrow Bu_4N^{\oplus\ominus}OH$$

KI も有機溶媒に可能。このようにして、界面反応で K と OH を油層に取り込むのである ($Bu_4N^{\oplus}Cl^{\ominus}$ は水層に戻る)。

カルベンは、下図のような曲がった格好をしている。



triplet



singlet

p 軌道と sp^2 軌道に電子がそれぞれ入れば三重項 (磁性を持つ)、別々に入れば一重項。
X の種類により、一重項・三重項のどちらが安定かは決まってくる。Cl のように、不対電子を持っているとそれによって空軌道が安定化され、一重項の方が安定になる。$\pm$ を併せ持つのはカルベンの重要な性質。

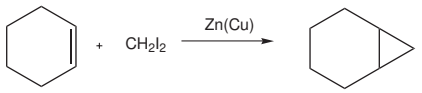
2.8.2　カルベノイド

$\pm$ を併せ持ち、カルベンと同様の性質を示す化合物の総称である。
例えば、

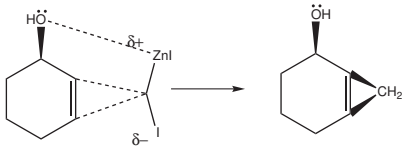
I と Zn の電気陰性度のせいで、C の上に $\pm$ が出る。反応に使用している Zn(Cu) は Zn が過剰のものを使う。

2.8.3　カルベン、カルベノイドの反応

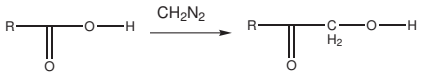
- (p.45) 参照。シクロプロパン化反応として、途中で上のカルベノイドを経由する。



ヒドロキシシクロヘキセンとの反応なら、Zn と OH の相互作用によって立体選択的になる。



- X-H 間への挿入 (X=C,O)。



2.9　有機金属化学

2.9.1　有機金属化合物とは

- 狭義には、C-M 結合を持つもの。
- 広義には、半金属元素化合物 (B,Si,Ge,As,Sb,Te) や金属-有機 配位子 結合を持つものも含める。

金属としては、典型金属 (s,p) と遷移金属 (d,f) に大分される、なんて知ってるよな。

有機金属の利点

- 極性転換
  I がつけば、C は $\delta+$, Mg がつけば C は $\delta-$。
- 触媒作用

2.9.2　有機典型金属化合物

合成 1: 金属-有機ハロゲン化物

- アルカリ金属

$$\mathrm{R-X+2M \longrightarrow R-M+M-X}$$

例)

$$\mathrm{BuCl+2Li \longrightarrow BuLi+LiCl}$$

ハライドの反応性は、

$$\mathrm{F \ll Cl < Br < I}$$

となっている。C-X 結合が弱いほど反応性が上がるからね。

- アルカリ土類金属

$$\mathrm{R-X+M \longrightarrow R-M-X}$$

例)

$$\mathrm{PhBr+Mg \longrightarrow PhMgBr}$$

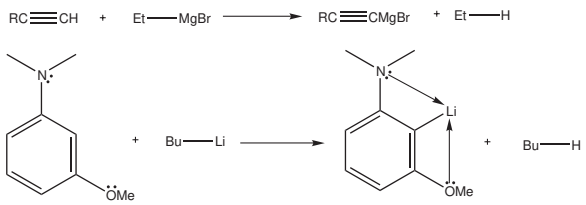
挿入反応になる。Zn も同様[52]。このようにしてできた有機リチウム化合物、有機マグネシウム化合物などを使って、グリニャール反応とかやるわけだ。

合成 **2:** 金属水素交換反応 (プロトン引き抜き反応)

まぁ、追い出し反応って奴ですな。弱酸がイオンからもとに戻りたがるとか。pK_a が $\mathrm{R^1-H < R^2-H}$ のとき、

$$\mathrm{R^1-H+R^2-M \longrightarrow R^1-M+R^2-H}$$

例)



合成 **3:** 金属-金属交換反応

電気陰性度の異なる二種類の金属化合物が、共有結合性 (電気陰性度小さい: 強い陽性) とイオン結合性 (電気陰性度大きい: 弱い陽性) に分かれるもの。

$$\mathrm{R-M^1+M^2-X \longrightarrow R-M^2+M^1-X}$$

例)

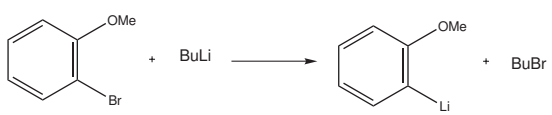
$$\mathrm{3PhMgBr+AlCl_3 \cdot OEt_2 \longrightarrow Ph_3Al \cdot OEt_2+3MgBrCl}$$

前者が共有結合性、後者がイオン結合性。
電気陰性度が $\mathrm{Mg < Al}$ だからである。

合成 **4:** 金属-ハロゲン交換反応

$$\mathrm{R^1-X+R^2-M \longrightarrow R^1-M+R^2-M}$$

ハロゲン化アリルなど数例。
例)



[52] Zn や Cu は分類上遷移金属であるが、反応に d 電子が関与しない。よって、典型金属と同じ扱いができる。

合成 5: 金属-水素 または 金属-炭素への $C=C, C{\equiv}C$ 反応

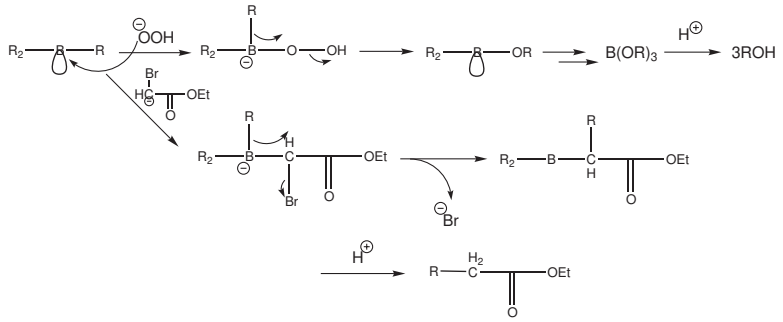
$$H-M+C=C \longrightarrow H-C-C-M$$

例)

$$R_2Al-H+CH_2=CH_2 \longrightarrow R_2Al-CH_2CH_2-H$$

$$B_2H_6+6CH_2=CH_2 \longrightarrow 2B(CH_2CH_3)_3$$

ホウ素関係の反応
(塩基にプロトンを抜かれてできたような) 負の電荷をもった原子団が B の空軌道を攻撃、その後 B についていた基が隣の原子のところに転位。



Appendix A

授業の進行と補遺

有機化学のまとめ方には、大きくわけて二つある。
ひとつは反応の種類を主軸に進めていくやり方、もう一つは反応する化学種を主軸に進めていくやり方である。
このノートでは、主に反応の種類を主体にしてまとめていく方針をとっているが[1]どちらかに完璧に徹することはできないし、授業も教官によって方針が違う。そこで、各学期分の内容がバラバラになることが多い。テストの時に復習しやすいよう、授業でやった順・それが書いてあるセクションをまとめておく。

A.1　有機化学 III との対応について

1. 酸化・還元
   各化合物のまとめのところにある。
   - 酸化
     アルコールの酸化 (p.59)、カルボニルの酸化 (p.59)、アルケンの酸化 (付加)(p.39)。
   - 還元
     カルボニルの還元 (p.61), エステルの還元 (p.77) アルケン・アルキンの還元 (水素添加)(p.42)
2. 芳香族化合物
   芳香族のところに。
3. カルベン反応
   アルケンへの付加のところに。
4. 有機金属化学
   これはひとつの節として解説。Grignard, Reformatsky など各論にもあるが。
5. ペリ環状反応
   遷移状態での芳香族性というセクションを設ける。Diels-Alder 反応 (p.49) もペリ環状反応だが。
6. 転位反応
   これもベックマン転位、シグマトロピー転位などいろいろあるが、ひとつセクションを設けて整理しておく。
7. 生物有機化学
   ひとつ以上の節を設ける予定。生命化学の関係で複数必要になることもあり得る。

[1] ジョーンズ有機化学の進め方を参考にしている。

Appendix B

欲しいものと反応名(fixme)

今までやった反応について、ちょっと表にしてみる。

アルコール	グリニャール反応 Reformatsky 反応 還元 H_2O 付加	官能基が 2 つ同じ... エステルから。 $\beta-$ ヒドロキシエステル。 転移避ける→ Hg, Hydroboration
アルケン	E1, E2 Wittig 反応	 カルボニルから作るとき。
アルキン	置換反応	$NaNH_2$, NH_3 で端へずれていくとか。
エポキシ	銀触媒酸化、ヒドロペルオキシド酸化 Prilezhaev エポキシ化反応	
カルボニル	クロム酸酸化 過マンガン酸酸化 オゾン酸化 Swern 酸化	アルデヒドで止める
エーテル	Williamson のエーテル合成 E1 反応	 Ts など優秀な脱離基を使って。
ケトン→エステル	Baeyer-Villiger 酸化	
ケトン→カルボン酸	ハロホルム反応	
カルボニル→メチレン	Wolff-Kishner Clemmensen ジチオアセタール	
芳香族アルキル	Friedel-Crafts アルキル化 Friedel-Crafts アシル化→ Wolff-Kishner	カルボカチオンの + が動くと収率が落ちる。

typeset by XeLaTeX