

有機反応の反応機構を考えるにあたって

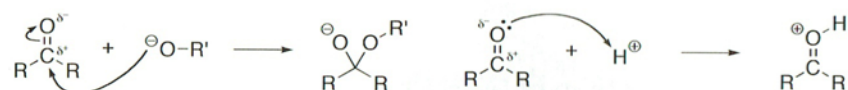
1. 反応機構を考えるうえで重要な電気陰性度

有機反応は、その反応様式によって極性反応、ラジカル反応、ペリ環状反応などに分類されるが、その多くの部分を占める極性反応においては、反応系中の電子の豊富な部位と、電子の不足な部位とが引き寄せ合い、結合の生成、切断が繰り返されながら反応が進行する。そこに介在しているのは電子であり、反応機構を考えるときに、それらの電子の動きを「曲がった矢印」を用いて表す。

電子は電子の豊富な部位から電子の不足な部位へと移動していく。そこで、どのように電子が動くかを考える一つの手がかりとなるのが電気陰性度である。電気陰性度とは結合中の電子を引きつける固有の性質の尺度である。その値が大きいほど電子を引きつける力が強い（すなわち電気的に陰性になる）。たとえば臭化メチルを考えると、電子はより電気陰性度の大きい臭素原子上に引き寄せられ、炭素は部分的に正に荷電（ δ^+ ）し、臭素原子は部分的に負に荷電（ δ^- ）することになる。この臭化メチルに対し、ナトリウムエトキシド（NaOEt）を作用させると、負電荷をもつ酸素原子は、部分的な正電荷をもつ炭素原子に近づき、新たに酸素-炭素結合が生成する。このとき臭化メチルの炭素-臭素結合は切断され、その結合を形成していた電子対は臭素原子上に移動し、臭化物イオンを生成する。



またカルボニル化合物の反応に関しては次のように考えることができる。カルボニル基はより電気陰性度の大きい酸素原子上に電子が引き寄せられ、炭素が δ^+ 、酸素が δ^- の部分的な電荷をもつ。カルボニル基に対してアルコキシドのような電子を豊富にもつ求核基は、部分的な正電荷をもつ炭素原子に近づき、新たな結合を生成する。このとき炭素-酸素二重結合を形成していた π 電子は酸素原子上に移動する。一方、カルボニル化合物に対して塩酸のようなBrønsted酸を作用させると、正の電荷をもつプロトン（ H^+ ）と、部分的な負電荷をもつ酸素原子の間で結合が生成してカチオンを生じる。このカチオンは、炭素-酸素結合が大きく分極しており、求核基に対してより高い反応性をもつようになる。



このように化合物中の官能基の電荷を考え、最も反応性の高い部位どうしを反応させることが、反応機構を考える基本となる。

表① 一般的な元素の電気陰性度

H						
2.1						
Li	Be	B	C	N	O	F
1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0
Na	Mg	Al	Si	P	S	Cl
0.9	1.2	1.5	1.8	2.1	2.5	3.0
K	Ca					Br
0.8	1.0					2.8
						I
						2.5

2. 酸解離定数 pK_a から反応経路を予測

水溶液中で酸性化合物は次のように解離した状態にある。



酸 HA に対してプロトンの解離した A^- を、HA の共役塩基とよぶ。このときその酸性度の目安として、酸解離定数がしばしば用いられる。希薄水溶液において、化合物の酸解離定数 (pK_a) は次のように定義される。

$$pK_a = -\log K_a = \frac{[A^-][H_3O^+]}{[HA]}$$

この定義によると、 pK_a の値が小さいほどその酸性度は高くなる（平衡が右に偏る、プロトンを放出しやすい）。また塩基 (B) の場合を考えると、その共役酸 (HB^+) の pK_a の値が大きいほど、その塩基性は高くなる（平衡が左に偏る、プロトンを放しにくい）。

酸 (HA)、塩基 (酸 HB の共役塩基 B^-) が共存する場合、その平衡定数 K_{eq} は酸、塩基それぞれの pK_a を用いて次のように記述することができる。



$$pK_{eq} = -\log \frac{[A^-][HB]}{[HA][B^-]} = pK_a(HA) - pK_a(HB)$$

すなわち、二つの酸の pK_a の差を計算することで、厳密には正確ではないが、溶液中での平衡状態を見積もることができる。たとえば、マロン酸ジエチル ($EtO_2CCH_2CO_2Et$, $pK_a = 13$) とナトリウムエトキシド (NaOEt, 共役酸 EtOH の $pK_a = 16$) が共存するとき、その平衡状態はおおよそ次のように考えることができる。

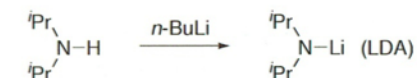


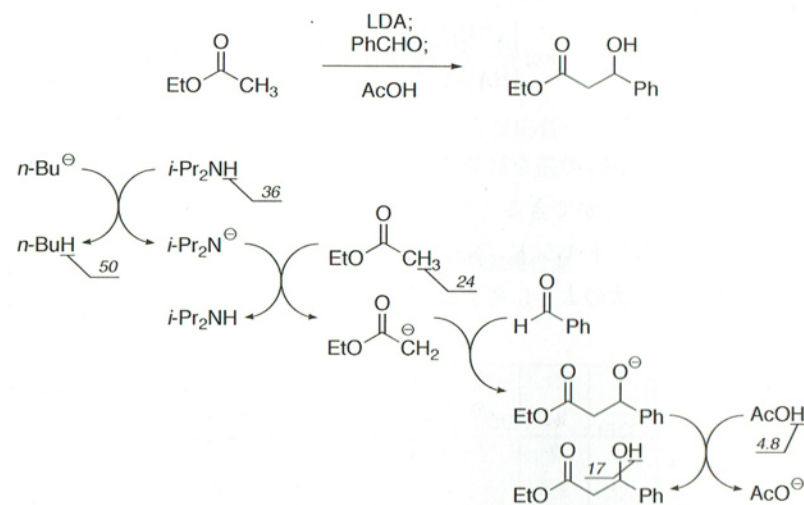
$$pK_{eq} = pK_a(\text{malonate}) - pK_a(\text{EtOH}) = 13 - 16 = -3$$

$$K_{eq} = 10^3$$

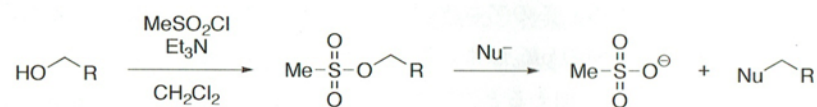
K_{eq} より、この平衡はほとんど右側に偏っていることがわかる。化学的な見方をすると、弱酸であるマロン酸ジエチルは、強塩基であるナトリウムエトキシドにより、ほぼ完全に脱プロトン化されている、ということになる。

次に下のスキームのような反応を考えてみよう。リチウムジイソプロピルアミド (LDA) を用いたアルドール反応の例である。 n -ブチルリチウム (共役酸 n -ブタンの $pK_a = 50$) は、より pK_a の小さいジイソプロピルアミン ($pK_a = 36$) のプロトンを引き抜き、LDA を生成する。続いて LDA はエステル (α 位のプロトン ($pK_a = 24$) を引き抜き、エステルのアニオンを生成する。このアニオンをベンズアルデヒドと反応させると、縮合体を与えるが、生成物の共役酸の pK_a はより小さいアルコール ($pK_a = 17$) となっている。後処理で酢酸 ($pK_a = 4.8$) を加えると、アルコキシドがプロトン化され、生成物と酢酸アニオンを生じ反応が終了する。以上のように、 pK_a の高い試薬から順次低いものへと移り変わることで、反応が円滑に進行している。





また pK_a の値は、共役塩基の脱離能の目安にもなる。本質的に pK_a は酸解離反応の平衡状態を数値化したものなので直接的に脱離能を示すわけではないが、 pK_a の値と脱離能の間には十分に相関がある。たとえばヒドロキシル基を足がかりに置換反応を行う場合、通常ヒドロキシル基に求核基を作用させてもほとんど置換反応は進行しないが、メタンスルホン基を作用させることにより、容易に求核基を導入できるようになる。これは水 ($pK_a = 15.7$) とメタンスルホン酸 ($pK_a = -6$) の pK_a を比較すると理解することができる。



実際にどのように反応が進行するかは pK_a だけでなくさまざまな要因で決まる。 pK_a の大小に逆らって脱プロトン化が進行することもある。また上記酸解離定数の定義には、「希薄溶液中での水の濃度が一定である ($[H_2O] = 55.5 \text{ M}$)」という仮定が含まれているので、これまでの考察は実際の反応の状態を厳密には記述していない。しかし pK_a の大小の比較から反応の結果を予測することは、反応機構を考えるうえで非常に有効な方法である。巻末におもな化合物の水溶液中での pK_a を表にまとめたので、ぜひ活用していただきたい。

表② 酸性度定数 (pK_a 値)

pK_a	酸	共役塩基	pK_a	酸	共役塩基
-10	$\text{HO}-\text{S}(\text{OH})_2$	$\text{HO}-\text{S}(\text{OH})_2^-$	-0.5	$\text{R}-\text{C}(\text{OH})=\text{NH}_2^+$	$\text{R}-\text{C}(\text{OH})=\text{NH}_2$
-9	$\text{R}-\text{C}(\text{OH})=\text{Cl}^+$	$\text{R}-\text{C}(\text{OH})=\text{Cl}$	0.5	$\text{F}_3\text{C}-\text{C}(\text{OH})=\text{O}$	$\text{F}_3\text{C}-\text{C}(\text{OH})=\text{O}^-$
-8	$\text{R}-\text{C}(\text{OH})=\text{H}^+$	$\text{R}-\text{C}(\text{OH})=\text{H}$	1.5	$\text{Ph}-\text{S}(\text{OH})_2^+$	$\text{Ph}-\text{S}(\text{OH})_2$
-7	$\text{R}-\text{C}(\text{OH})=\text{R}^+$	$\text{R}-\text{C}(\text{OH})=\text{R}$	2.0	$\text{HO}-\text{S}(\text{OH})_2^-$	$\text{O}^--\text{S}(\text{OH})_2$
-6.5	$\text{Ar}-\text{S}(\text{OH})_2^+$	$\text{Ar}-\text{S}(\text{OH})_2$	2.2	$\text{HO}-\text{P}(\text{OH})_2$	$\text{HO}-\text{P}(\text{OH})_2^-$
-6.5	$\text{R}-\text{C}(\text{OH})=\text{OR}^+$	$\text{R}-\text{C}(\text{OH})=\text{OR}$	2.9	$\text{ClH}_2\text{C}-\text{C}(\text{OH})=\text{O}$	$\text{ClH}_2\text{C}-\text{C}(\text{OH})=\text{O}^-$
-6.4	ArOH_2^+	ArOH	4.2	$\text{Ph}-\text{C}(\text{OH})=\text{O}$	$\text{Ph}-\text{C}(\text{OH})=\text{O}^-$
-6	$\text{Me}-\text{S}(\text{OH})_2^+$	$\text{Me}-\text{S}(\text{OH})_2$	4.8	$\text{Me}-\text{C}(\text{OH})=\text{O}$	$\text{Me}-\text{C}(\text{OH})=\text{O}^-$
-6	$\text{R}-\text{C}(\text{OH})=\text{OH}^+$	$\text{R}-\text{C}(\text{OH})=\text{OH}$	6.4	$\text{O}=\text{C}(\text{OH})_2$	$\text{O}=\text{C}(\text{OH})_2^-$
-6	$\text{Ar}-\text{O}^+-\text{R}$	$\text{Ar}-\text{O}-\text{R}$	7.2	$\text{HO}-\text{P}(\text{OH})_2^-$	$\text{O}^--\text{P}(\text{OH})_2$
-3.5	$\text{R}-\text{O}^+-\text{R}$	$\text{R}-\text{O}-\text{R}$	10.0	PhOH	PhO^-
-2.4	EtOH_2^+	EtOH	10.3	$\text{O}=\text{C}(\text{OH})=\text{O}^-$	$\text{O}=\text{C}(\text{OH})=\text{O}^-$
-1.7	H_3O^+	H_2O	11.6	$\text{HO}-\text{OH}$	$\text{HO}-\text{O}^-$
-1.5	$\text{Ar}-\text{C}(\text{OH})=\text{NH}_2^+$	$\text{Ar}-\text{C}(\text{OH})=\text{NH}_2$	12.2	$\text{Me}-\text{C}(\text{OH})=\text{N}-\text{OH}$	$\text{Me}-\text{C}(\text{OH})=\text{N}-\text{O}^-$
-1.4	$\text{O}^--\text{N}(\text{OH})_2^+$	$\text{O}^--\text{N}(\text{OH})_2$			

(水溶液中の値を示した。一般的に溶媒が異なると値が変わるので注意すること)

表② 酸性度定数 (pK_a 値)

pK _a	酸	共役塩基	pK _a	酸	共役塩基
12.4			13.6		
12.4	CF ₃ CH ₂ OH	CF ₃ CH ₂ O ⁻	17		
13.3	HOCH ₂ OH	HOCH ₂ O ⁻	17		
15.5	MeOH	MeO ⁻	25.8		
15.7	H ₂ O	HO ⁻	27	PhNH ₂	PhNH ⁻
16	EtOH	EtO ⁻	35	NH ₃	NH ₂ ⁻
18	<i>i</i> -PrOH	<i>i</i> -PrO ⁻	36	Et ₂ NH	Et ₂ N ⁻
19	<i>t</i> -BuOH	<i>t</i> -BuO ⁻			
-10	R-C≡N ⁺ -H	R-C≡N			
4.6	Ph-NH ₃ ⁺	Ph-NH ₂			
5.2					
5.8	HO-NH ₃ ⁺	HO-NH ₂	9		
7.0			9.2	H-C≡N	C≡N ⁻
7.9	H ₂ N-NH ₃ ⁺	H ₂ N-NH ₂	10		
8.5			10.2	H ₃ C-NO ₂	H ₂ C-NO ₂ ⁻
9.2	NH ₄ ⁺	NH ₃	10.2	H ₃ C-N≡N ⁺	H ₂ C-N≡N ⁻
9.6			10.7		
10.6	EtNH ₃ ⁺	EtNH ₂	11.2		
10.7	Et ₃ NH ⁺	Et ₃ N			

表② 酸性度定数 (pK_a 値)

pK _a	酸	共役塩基	pK _a	酸	共役塩基
13			41	H ₃ C-Ph	H ₂ C-Ph ⁻
13.5			43	H ₃ C ⁺	H ₂ C ⁻
13.6	H-CCl ₃	CCl ₃ ⁻	43	H-Ph	Ph ⁻
14	H ₃ C-C(=O)SR	H ₂ C-C(=O)SR	44	H ₂ C=CH ₂	HC=CH ₂ ⁻
16			48	CH ₄	CH ₃ ⁻
16	H ₃ C-C(=O)Cl	H ₂ C-C(=O)Cl	50	H ₃ C-CH ₃	H ₂ C-CH ₃ ⁻
16.7	H ₃ C-C(=O)H	H ₂ C-C(=O)H	51		
19.2	H ₃ C-C(=O)CH ₃	H ₂ C-C(=O)CH ₃	52		
23					
24	H ₃ C-C(=O)OR	H ₂ C-C(=O)OR	-10	HI	I ⁻
25	H ₃ C-C≡N	H ₂ C-C≡N	-9	HBr	Br ⁻
25	H-C≡CH	C≡CH ⁻	-7	HCl	Cl ⁻
28	H ₃ C-C(=O)NR ₂	H ₂ C-C(=O)NR ₂	3.2	HF	F ⁻
31			3.3	Me-C(=O)SH	Me-C(=O)S ⁻
35	H ₃ C-S ⁺ CH ₃	H ₂ C-S ⁺ CH ₃	6.5	PhSH	PhS ⁻
35	H ₃ C-P ⁺ Ph ₃	H ₂ C-P ⁺ Ph ₃	10.6	EtSH	EtS ⁻
			35	H ₂	H ⁻